Über die Bewertung der Digitalispräparate mit Hilfe biologischer Methoden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Herbert Walter

aus **Riga.**

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kobert.

Meiner lieben Mutter.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Einleitung 5
II. Über die Methoden der Bewertung von Digitalispräparaten 7
III. Über die Saponine der Digitalisblätter 18
IV. Einiges über die Konservierung und Verarbeitung der Digitalisblätter auf Spezialitäten 21
V. Eigene Untersuchungen über die hämolytischen Wirkungen der Digitalisinfuse und -tinkturen 25
VI. Eigene Versuche an Fröschen 34
1. Versuche mit der Kobertschen Tinktur 38
2. Versuche mit der offizinellen Tinktur 46
3. Versuche mit Digifolin 55
4. Versuche mit dem Infus 56
VII. Ergebnisse 60
VIII. Literaturverzeichnis 63
IX. Lebenslauf 71

I. Einleitung.

Der englische Arzt Withering[1]), der die spezifische lebensrettende und heilende Wirkung der Folia Digitalis bei gewissen Formen der Wassersucht erkannte, schenkte in dieser Droge der Menschheit ein unendlich wertvolles Heilmittel und zugleich der Welt der Aerzte und Chemiker ein dankbares und würdiges Objekt weiterer Untersuchung und Forschung, nachdem er selbst fast ein Jahrzehnt darüber mustergültige Studien angestellt hatte.

Jemehr die segensreiche Wirkung dieser Droge erkannt wurde, desto mehr fühlten sich zahlreiche ernste Forscher veranlaßt, Klarheit zu gewinnen über die chemische Zusammensetzung und die Brauchbarkeit resp. zweckmäßigste Verwendung der Folia Digitalis und der aus diesen hergestellten Präparate, deren Zahl entsprechend der hohen Bedeutung und dem großen Interesse, das ihnen seit mehr als 100 Jahren entgegengebracht wurde und noch wird, eine große ist und die noch dauernd wächst. Diesen Untersuchungen stellten sich jedoch nicht geringe Schwierigkeiten entgegen. Die qualitative und quantitative chemische Untersuchung der spezifischen Stoffe war eine äußerst mühsame, bedingt durch die komplizierte Zusammensetzung und die große Zahl der verschiedenen in Betracht kommenden Substanzen. Es bedurfte der ganzen Arbeits-

[1]) An account of the Foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. By William Withering, M. D., Physician to the General Hospital of Birmingham. Birmingham, printed by M. Swinney for G. G. J. and J. Robinson, London MDCCLXXXV.

kraft von Männern, wie Schmiedeberg, Kiliani, Kraft u. v. a., um vorwärts zu kommen. Heute ist wenigstens im wesentlichsten Klarheit über eine Reihe der hier in Betracht kommenden Stoffe vorhanden, wenn auch leider noch keineswegs über alle. Eine weitere Schwierigkeit zeigte sich bald bei der Anwendung des Mittels. Die Dosierung war schwierig und unsicher. Denn nicht nur wirkten die Blätter verschiedener Gegenden verschieden stark, — auch die Blätter derselben Gegend zeigten je nach dem Jahrgang und der Jahreszeit des Einsammelns sowie namentlich nach dem Drogenalter bedeutende Schwankungen. Und außerdem waren die Art der Konservierung und der Zubereitung von wesentlichem Einfluß auf die Wirkungsstärke. Allen diesen Mißständen mußte durch eingehende Untersuchungen in Laboratorien und wissenschaftlichen Instituten unabhängig von den Erfahrungen am Krankenbett abgeholfen werden, sollte die Therapie eine immer erfolgreichere und sicherere werden. Es galt Methoden zu finden, die es erlaubten, auf möglichst einfache Weise möglichst brauchbare Bewertungsmethoden für die einzelnen Präparate und Blätterproben zu finden. Zahlreiche Untersuchungen wurden zu diesem Behufe angestellt, und wenn man auch noch immer nicht zu einem endgültigen Schlusse gekommen ist, so ist doch schon — gerade in den letzten Jahren — viel mehr Klarheit in diese Fragen gekommen, besonders auch inbezug auf die beste Konservierung der Blätter und inbezug auf Bereitung der verschiedenen galenischen Präparate.

Auch in dieser kleinen Arbeit soll über derartige Versuche berichtet werden. Vorher aber sei als Einleitung einerseits über die wichtigsten bisherigen, für die therapeutische Bewertung in Betracht kommenden biologischen Methoden der Untersuchung, andererseits über den Gehalt der Digitalis-Droge an Saponinen, denen von manchen Autoren besondere Bedeutung teils in malam partem, teils in bonam partem zugesprochen wird, gegeben.

II. Über die Methoden der Bewertung von Digitalispräparaten.

Man sollte annehmen, daß die genauesten und brauchbarsten Resultate schon allein die rein chemische Untersuchung liefern könne. Diese Annahme hat aber sich nicht ganz bewahrheitet. Kraft[1]) z. B. hat gefunden, daß zwar bei ganz frischen Blättern die Resultate der chemischen und der physiologischen Untersuchung sich decken, daß aber bei älteren oder schlecht getrockneten Blättern dieses durchaus nicht mehr zutrifft. Diese werden physiologisch bald minderwertig, während chemisch noch derselbe Gehalt an Rohdigitoxin vorhanden sei. Dies erkläre sich durch Einwirkung von Enzymen, die die genannte Substanz in wasserunlösliche Formen überführten. Ferner würde eine Feststellung des Gehaltes lediglich an Digitoxin nicht genügen, da es auf das Mengenverhältnis auch anderer Substanzen in den Blättern ankomme und dieses kein konstantes ist, so daß deshalb die chemische Bestimmung des Gehaltes nur an einer Substanz als Maßstab nicht verwendbar ist. Vanderkleed sagt dagegen, daß der Digitoxingehalt durchaus in Proportion zu der physiologischen Wirkung steht, und er wendet daher lediglich die Digitoxinbestimmung als Maßstab für die Blätterbewertung an. Nun ist aber das Wort Digitoxin nach dem neusten Stande der Forschung kein ganz einheitlicher Begriff mehr, wenigstens verstehen verschiedene Autoren darunter Verschiedenes; ferner ist es unzweifelhaft klar geworden, daß es nicht die einzige Substanz der Blätter ist, auf die es ankommt. Bei dieser enormen Schwierigkeit der Blätteruntersuchung vom rein chemischen Standpunkte aus hat man sich mehr und mehr

[1]) Eine Aufzählung der wichtigsten Arbeiten, nach Jahren geordnet und mit kurzen Bemerkungen versehen, bringt das Schlußkapitel. Ich möchte auf dieses auch betreffs der hier nicht einzeln besprochenen Arbeiten gleich ein für allemal verweisen.

der physiologischen Methode der Wertbestimmung der Digitalispräparate zugewendet. Es liegt am nächsten, zu diesen Versuchen Warmblüter zu verwenden, da bei diesen die Reaktion des Herzens vielen am ehesten mit der am Menschen vergleichbar scheint. Es sind daraufhin viele derartige Versuche angestellt worden. Es wurde die minimale tödliche Dosis der Blätter-Auszüge für weiße Mäuse und Meerschweinchen nach subkutaner Einspritzung festgestellt. Weiter wurden Blutdruckmessungen an der Katze nach direkter Injektion von Digitalisauszügen in die Vena jugularis vorgenommen. Waren die Resultate auch gute, so mußten diese Untersuchungen doch scheitern an der Unmöglichkeit der Beschaffung einer so großen Menge von ganz gleichartigen Versuchstieren, wie sie zu diesen Untersuchungen unentbehrlich ist.

Man wandte sich daher zum Froschversuch, und auf diesem Gebiet ist zur Bewertung von Handelspräparaten namentlich von Dr. Focke in Düsseldorf mit großem Fleiß gearbeitet worden. Ebenso ist von Fockeschen Freunden am Frosch bis heute viel gearbeitet worden. Freilich hat diese Methode auch viele prinzipielle Gegner. Über die Einwände dieser Gegner läßt sich z. T. streiten, z. T. sind sie berechtigt. Ich führe nach Schmiedel als wichtigste die folgenden an. Die Ausführung der Methode gestaltet sich nicht so einfach, wie es nach Fockes Erläuterungen scheinen könnte. Es müssen gewisse Vorsichtsmaßregeln eingehalten werden, wenn man auch nur zu einigermaßen sicheren Resultaten gelangen will. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß die Versuchstiere sich zu verschiedenen Jahreszeiten und unter verschiedenen Bedingungen der Ernährung, Temperatur sehr verschieden verhalten. Vor allem seien im Winter und im Sommer sehr verschiedene Dosen zur Hervorbringung derselben Wirkung nötig. Focke sucht diese Schwierigkeit dadurch zu beseitigen, daß er die Tiere im

Winter in einen Wärmekasten bringt derart, daß sie in der Minute eine Pulsfrequenz von zirka 60 zeigen.

Der Fockeschen Methode wird aber ein weiterer Mangel vorgeworfen. Bei der Ableitung des Valors $= \frac{p}{d \cdot t}$ spielt nämlich die Zeit t eine viel zu große Rolle.[1]) Der Herzstillstand soll im Mittel schon nach 10 Minuten eintreten. Tritt aus irgend einem Grunde eine Verzögerung der Resorption ein, so daß der endgültige Ventrikelstillstand erst nach 15 Minuten eintritt, so scheint der Valor ganz unverhältnismäßig herabgesetzt. Zum Beispiel

bei 10 Minuten $V = \frac{30}{0{,}75 \cdot 10} = 4.$ bei 15 Minuten $V = \frac{30}{0{,}75 \cdot 15} = 2.66.$

Da aber Verschiedenheiten in der Resorption häufig vorkommen, so ist die Zeit von 10 Minuten bis zur Endwirkung sicher zu kurz. Wenn man zum Beispiel einem Frosch 1 ccm Wasser in einen Lymphsack injiziert, so findet man nach 10 Minuten immer noch Flüssigkeit. Es macht demnach einen großen Unterschied, ob man 0,01 mg in 0,1 ccm oder in 1 ccm Wasser löst. Im ersteren Fall tritt die Wirkung viel rascher ein, als im letzteren. Außerdem werden von den Digitaliskörpern nicht alle gleich schnell resorbiert, so daß eine vollständige Wirkung innerhalb 10 Minuten überhaupt nicht zu erwarten ist. Diese Mängel der Fockeschen Methode haben eine Anzahl Verbesserungsvorschläge gezeitigt.

E. D. Reed hält es für notwendig an Warmblütern zu experimentieren, da die Wirkung auf das Warmblüterherz eine andere sei, als beim Froschherzen.

---

[1]) p = Pondus, Gewicht des Frosches; d = Dosis in ccm des 10 % Infuses; t = Zeit in Minuten von der Einspritzung bis zum Stillstand des Herzens in Systole.

Axel Jermstad hält es nicht für erlaubt, Schlüsse vom Kaltblüter auf den Warmblüter zu ziehen. Er behauptet auch, daß der Digitoxingehalt in gar keinem Verhältnis zu der Wirkung auf das Froschherz steht.

James Burmann fils warnt ebenfalls auf Grund zahlreicher Versuche vor der physiologischen Titration (nach Focke). Die Giftigkeit brauche sich nicht mit der Heilwirkung zu decken und außerdem sei die Widerstandsfähigkeit und damit die Reaktion der Frösche zu großen Schwankungen unterworfen. Er zieht daher die von uns schon oben verworfene chemische Untersuchung in Form der Bestimmung lediglich des Digitoxingehalts vor.

Interessant sind die Versuche, die M. und P. Nicolescu in Berlin angestellt haben. Sie machten Froschversuche nach Focke und gleichzeitig vergleichende parallele Bestimmungen am Kaninchen, bei dem sie den Carotis-Druck fortlaufend registrierten (Injektion der in NaCl-Lösung gelösten Präparate in die Vena jugularis). Und zwar machten sie nicht nur Versuche an gesunden Tieren, sondern auch an solchen, deren Kreislauf künstlich durch Blutentziehung geschädigt war. Es ergab sich nun, daß die Ergebnisse bei den verschiedenen Versuchsreihen parallele waren und sich gut vergleichen ließen. Das ist ein Resultat, das entschieden für die Brauchbarkeit der Froschmethode und gegen die Einwendungen ihrer Gegner spricht.

Damit war aber noch keine Methode gefunden, die in jeder Hinsicht zuverlässige Resultate gibt. Es mußte noch entschieden werden, in welcher Weise das Gift dem Organismus zugeführt, in welcher Weise die Resultate verglichen werden sollten. Viele Methoden dazu sind erprobt, aber auch recht viel über ihre Brauchbarkeit gestritten worden.

Eine Methode, die bei Anwendung ganz kleiner Flüssigkeitsvolumina sicher gute Resultate liefert, durch

ihre schwierige Technik sich aber zur allgemeinen Anwendung kaum eignet, ist die von Burmann, der bei Fröschen, um Mängel der Resorption aus dem Rückenlymphsack zu vermeiden, in die Vena femoralis injiziert.

Aus verschiedenen Gründen mußten gute Resultate bei Untersuchungen amisolierten, dem Tiere entnommenen Froschherzen zu erwarten sein. Es gibt ja jetzt viele Apparate (von Kronecker, von Williams, von Straub), die das herausgenommene Herz viele Stunden lang schlagen lassen und dabei zu beobachten verstatten. Diese Ansicht vertritt z. B. Hartung. Er hält diese Methoden für besser als die am ganzen Tier. Zu seinen Versuchen benutzte er Herzen von Eskulenten. Allerdings eignen sich nach seiner Ansicht nur chemisch reine Präparate zu diesen Versuchen, da z. B. beim Infus Störungen auftreten, die nicht durch die spezifisch wirksamen Körper bedingt sein könnten. Er beobachtet bei reinen Glykosiden stets eine gewisse Inkubationszeit, die beim Infus fehlt. Außerdem sinkt mit sinkender Konzentration des Infuses die Wirkung rapide. Er glaubt dies auf die Anwesenheit von schädigenden Saponinen zurückführen zu können. Im übrigen untersucht er die Herztätigkeit nach drei Richtungen hin: er prüft erstens die regularisierende Wirkung, zweitens die arbeitsteigernde, drittens das schließliche Eintreten von systolischem Stillstand. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß alle drei Wirkungen mit in Betracht kommen. Zum Vergleich der verschiedenen Glykoside der Digitalisgruppe hält er solche Versuche am isolierten Herzen für geeigneter, da (nach Trendelenburg) die Resorptionsgeschwindigkeit vom Lymphsack aus verschieden groß ist. Bei weniger reinen Präparaten würden bei steigernder Verdünnung die störenden Nebenwirkungen immer mehr ausgeschaltet und es ließe sich wenigstens noch die kleinste systolische, Stillstand be-

wirkende Dosis bestimmen. Bei seinen Versuchen wendet er zwei Verfahren an, nämlich das gleich zu nennende Straubsche und die Ventrikel-Vorhof-Methode mit vollkommener Durchströmung des ganzen Herzens. Die Resultate beider waren gleich.

Walter Straub hat zahllose Versuche am isolierten Eskulenten-Ventrikel teils selbst gemacht, teils machen lassen. Er benutzt einen Kanülentrichter, der im Gegensatz zu dem von ihm verworfenen Williamschen Apparat nur einen Druck von 2—3 cm Wasser ausübt. Zum Vergleich wählt er die Konzentration, „die auch nach erfolglosen Auswaschversuchen eben gerade den Ventrikel tötet". Er hat vier Stufen der Wirkung. Lösungen von dem Verhältnis 1: $^1/_2$, : $^1/_4$, : $^1/_8$. In Praxi dürfte nach Hartung hier kaum eine scharfe Grenze zu finden sein, da die Auswaschbarkeit der verschiedenen Stoffe ja auch eine verschiedene sein kann. Focke hält diese Methode nicht für empfindlich genug und schlägt vor, nach Schmiedeberg nur Temporarien (Rana fusca) zu verwenden, die sich seiner Ansicht nach durch größere Empfindlichkeit auszeichnen.

Schmiedeberg macht die Versuche mit 1% Infus an dem isolierten Herzen von Temporarien. Als Standard benutzt er das Gratus-Strophanthin, dessen ausgezeichnete Reinheit und enorme Wirksamkeit zuerst in unserm Institute erkannt und betont worden ist. Es wird bekanntlich in sehr großen Mengen von der chemischen Fabrik in Güstrow hergestellt. Schmiedeberg vergleicht die Zeiten bis zum Ventrikelstillstand und berechnet daraus den Wirkungswert des untersuchten Infuses. Zur Ausführung benutzt er den Williamsschen Apparat in der Kobertschen Modifikation; als Nährflüssigkeit dient ihm verdünntes Rinderblut. Er kommt zu dem Schluß, daß es das Beste wäre, mit Hilfe des Strophanthins einmal den Wirkungswert einer guten Blätterprobe festzustellen, und dann, diese

Blätter als Standard benutzend, immer wieder die Blätter auf diesen Valor zu bringen, da Temperatur und andere äußere Einflüsse auch die Ergebnisse beim Strophanthin schwanken lassen und ein festes Verhältnis in der Wirkung zwischen diesem und anderen Präparaten wohl kaum zu finden wäre.

Wenden wir uns nun zu Versuchen, die an ganzen Fröschen ausgeführt wurden. Sie sind unendlich zahlreich und mannigfaltig, je nach der Zeit, während der die Substanzen einwirkten und der Art der Vergleichung und Berechnung der Wertigkeiten.

So benutzt Houghton die sogen. 12-Stunden-Methode und stellt die minimale innerhalb dieser Zeit tötliche Dosis fest. Gegen diese Methode wendet Hartung ohne innere Berechtigung ein, daß die Tiere bei so langer Zeit infolge einer Verletzung bei der Injektion sterben könnten und dadurch die Resultate unsichere würden. Diesem Mangel wäre, abgesehen davon, daß bei vorsichtiger Injektion eine Verletzung der Tiere leicht ganz vermieden werden kann, dadurch abzuhelfen, daß man durch die Sektion feststellt, ob die spezifische Herzwirkung — Stillstand in Systole — eingetreten ist. Ist dies der Fall, so ist damit erwiesen, daß das Gift die Todesursache ist, da andernfalls diese Erscheinung fehlen müßte.

Goodall (Edinburgh) benutzt die 4-Stunden-methode. Als Standard wählt er eine Tinktur der englischen Pharmakopöe, bei der 3 „minims" (d. h. 3 mal 0,06) einen Frosch von 20 g in 4 Stunden töten. Dies ergibt 1,1 mg Blätter pro g FG.

Edmunds und Worth Hale (Washington) erzielten mit der 1-Stundenmethode bei Benutzung von Ochsenfröschen (Rana pipiens) gute Resultate. Sie injizierten in den vorderen Lymphsack durch das Maul und beachteten bei den Versuchen auch die äußere Temperatur, deren Bedeutung ja Focke so hoch einschätzt und dementsprechend die Temperaturen, bei

denen die Frösche vor den Versuchen gehalten werden und die, während der Dauer der Versuche, genau zu regulieren ist.

Weiß (Wien) benutzt ebenfalls die 1-Stunden-methode. Er injiziert in den Rückenlymph-sack von Eskulenten. Er macht auch Versuche an Temporarien nach der Fockeschen Methode, bekommt aber keine Reaktion unter 17 Minuten, so daß er zu dem Schluß kommt, daß diese Methode sehr ungenau und die gefundenen Werte recht willkürliche wären. Überhaupt bekommt er keine guten Resultate, so daß er der Froschmethode recht wenig Zutrauen entgegenbringt. Er sagt: „Die erhaltenen Grenzwerte können keinesfalls als absolute Zahlen betrachtet werden". Er stellt daher nur Proportionalwerte, d. h. Einheiten auf, nach denen er die Wertigkeit der untersuchten Präparate vergleicht. Ich komme unten auf seine Einwände gegen Focke noch genauer zu sprechen.

Pratt (Boston) benutzt die 30-Minuten-methode nach Gottlieb und Fraenkel. Als Kontrolle wählt er die Folia Digitalis titrata. Er injiziert 10 % Infus in den ventralen Lymphsack. Nach 30 Minuten wird der Frosch getötet und seziert. Die kleinste, den systolischen Stillstand bewirkende Dosis wird festgestellt. Gottlieb nennt diese minimale Dosis (für Frösche von ca. 30 g) eine „Einheit". So oft diese in 1 g Substanz enthalten ist, so viel Einheiten besitzt diese. Focke hält diese Zeit zur Erzielung genauer Resultate für zu lang. Außerdem wendet er dagegen ein, daß es doch sehr schwer ist, Frösche von 30 g in genügender Menge zu erhalten.

Dagegen spricht sich Hartung, der Versuche nach beiden Richtungen anstellt, entschieden für die 30-Min.-Methode und gegen die allzu kurzzeitige von Focke aus.

Da Focke einer der eifrigsten Forscher auf diesem Gebiete gewesen ist und ist, wollen wir hier auf seine schon

oben kritisierte Methode nochmals eingehen. Ist er es doch, der die außerordentlich viel benutzten Folia Digitalis titrata der Firma Caesar und Loretz einstellt. Er injiziert verschieden starke Lösungen in verschiedener Menge und zwar jede Variation mehreren Tieren, die er vorher sorgfältig „eingestellt" hat (Temperatur). Er macht seine Versuche an gefensterten aufgebundenen Temporarien, und injiziert in die Oberschenkellymphsäcke und sucht die kleinste, systolischen Stillstand — nicht Tod — bewirkende Menge. Als kürzeste Reaktionszeit erhält er 6 — als längste 60 Min. Doch läßt er nur Zeiten bis zu 35 Min. zu, da er die größeren für ungenau und schlecht verwendbar hält. Bei der Beurteilung und Berechnung der Versuchsergebnisse berücksichtigt er außer der Reaktionszeit auch die Menge pro Gramm Froschgewicht (F.-G.) und die Konzentration der Injektionsflüssigkeit. Er machte Versuche auch mit reinem Gitalin und findet als minimale Dosis 0,002 mg pro Gramm F.-G. Dann macht er auch Versuche mit einem Infus 1:10 aus Folia Digit. titr. Hier ist für Temporarien die mindeste Dosis pro Gramm F.-G. 0,4 mg auf trockene Blätter berechnet. Bei seiner kurzzeitigen Methode ist es natürlich von Wichtigkeit, daß die Reaktion schnell von statten geht. Er findet für das Gitalin, daß aus kleinen Mengen immer relativ mehr ausgenützt wird, als aus großen derselben Konzentration, während die Ausnutzung beim Infus fast ebenso gut bei großen wie bei kleinen Mengen ist. Ferner findet er, daß je schwächer die Lösung ist, desto mehr ausgenützt wird. Er glaubt, wegen der besseren Ausnutzung des Infuses — die er durch Zahlen belegt —, die Anwesenheit von „Hilfsstoffen", die nicht spezifisch wirken, annehmen zu müssen.

Als solche möchte Kobert z. B. die Blätter-Saponine berücksichtigt wissen, da diese die Fähigkeit haben, die Unlöslichkeit des Digitoxins zu mindern und nach Straub dessen Wirkung in günstigem Sinne zu modifizieren.

Es erscheint mir besser, um derartigen Schwierigkeiten, wie der ungenügenden Ausnützung der Gifte, aus dem Wege zu gehen und die unbequeme Rechnung mit Teilen F.-G. und Konzentrationsverhältnis zu vermeiden, einfach längere Zeiten zu wählen, die sicher ausreichen müssen, um das Gift resorbieren zu lassen, — wo also wirklich die ganze Wirkung der injizierten Dosis abgewartet und dabei die tatsächliche letale Mindestdosis gefunden werden kann. Warum die langen Zeiten ungenaue Resultate geben sollten, ist nicht recht zu verstehen, da der systolische Herzkrampf ja immer die Kontrolle darstellt, ob der Tod tatsächlich infolge der Digitalisgifte eingetreten ist. Wir wählten eine Einwirkungszeit bis zu 24 Stunden und als Vergleichswerte die mg lufttrockner Blätter pro Gramm F.-G. und fanden damit gute und übereinstimmende Resultate. Diese Versuche wurden an Eskulenten, die ja entschieden widerstandsfähiger sind, — was ja aber den Wert der Untersuchungen durchaus nicht beeinträchtigen kann, — gemacht; für Temporarien könnten ja 12 Stunden genügen. Jedenfalls war hier die Zeit von 24 Stunden sehr wohl angebracht, da bei manchen Eskulenten der Tod durch systolischen Stillstand keineswegs schon nach wenigen Stunden eintrat.

Im übrigen halte ich es nicht für richtig, auf die Zeiten allzu großes Gewicht zu legen, da leicht die Resorption verschieden schnell stattfinden kann, ohne daß die Präparate deshalb verschieden stark zu sein brauchen. Die Einbeziehung der Zeit in die Wertbestimmung erscheint mir eher als eine nicht unbedenkliche Fehlerquelle. Außerdem muß man bedenken, da wir daran gewöhnt sind, am Krankenbett auf die Wirkung zu warten und zwar oft recht lange, daß es uns hier nicht auf die schnelle, sondern auf die starke, wenn auch langsam einsetzende Wirkung ankommt und wir nur danach den Wert eines Präparates bemessen. Es soll ja keine momentane, sondern eine Dauerwirkung auf das Herz des Kranken sein.

Bei früheren Versuchen ließ Focke sogar nur Reaktionszeiten von 7—14 Min. zu, bekam aber dabei nur sehr begrenzt genaue Resultate. Es traten denn auch, wie ich schon hervorhob, viele Forscher gerade gegen die kurzzeitige Methode von Focke auf.

Rapp empfiehlt statt der Fockeschen Methode die von Hale, die viel übereinstimmendere Resultate gibt.

Edmund Weiß prüft Fockes Methode „unter Einhaltung sämtlicher von Focke angegebener Kautelen" — was Focke übrigens bestreitet — zuerst an Eskulenten. Er bekommt aber schlechte Resultate und lange Zeiten. Auch an Temporarien macht er dann Versuche und findet nur Zeiten über 17 Min., während bei Focke die Zeiten meist zwischen 7 und 14 Min. lagen. Er hält die Methode für unwissenschaftlich: „Man wird wohl niemals eine Beobachtung eine objektive nennen können, wenn man wie bei der Methode Focke die für den Ausfall ungünstigen Resultate ausschaltet." Er weist darauf hin, daß Chevalier nach Fockes Tabellen den entstehenden Fehler auf über 72 % berechnet. „Außerdem sieht man, daß das Endresultat niemals ein zuverlässiges sein kann, sondern ein hoher Wert von V. (Valor) kann von dem zufälligen Zusammentreffen mehrerer rasch reagierender Frösche abhängen". Wenn ein solches Zusammentreffen auch nicht sehr wahrscheinlich ist, so muß man doch entschieden zugeben, daß man sicherer geht, wenn man sich nicht zu sehr von den Zeiten, zumal von so allzu kurzen, abhängig macht. Im übrigen ist Weiß kein Gegner der Froschmethode. Er schreibt: „Es genügt also nicht, den Eintritt des Todes festzustellen, sondern es muß auf die spezifische Wirkung des Präparats Rücksicht genommen werden." Er ist der Ansicht, daß es vorkommt, daß der Tod durch Einwirkung auf das Zentralnervensystem eintritt, während das Herz noch in gutem Zustande sein kann. In anderen Fällen dagegen hört die Herzaktion auf, während die Respiration noch andauert. Bei Digitalis ist ja nun die

Wirkung auf das Herz die maßgebende. Natürlich wären ergänzende Versuche am Säugetier, und zwar an einem dem Menschen recht nahe stehenden, das Idealste. Dies ist aber wegen der hohen Kosten und der Unmöglichkeit, so viele Tiere zu beschaffen, leider nicht durchführbar.

Froschversuche müssen genügen „im Hinblick auf die Tatsache, daß ein notorisch schwächeres Digitalispräparat auch eine geringere Wirkung auf das Kaltblüterherz ausübt".

Weiß meint ferner, daß am isolierten Herzen die eventuell anwesenden Saponine die Resultate trüben können, da diese auch auf das Herz wirken. Beim ganzen Tier käme dies weniger in Betracht, da die Saponine nur wenig resorbiert würden.

III. Über die Saponine der Digitalisblätter.

Wie steht es nun mit dem Gehalt an Saponinen in den Folia Digitalis? Kraft stellt aus Blättern in Mengen von 0,1 % ein unlösliches Saponin dar. Er selbst hält es für identisch mit dem von Kiliani dargestellten Digitonin aus den Samen. Kobert bestreitet dieses, da das Kilianische Digitonin nach angestellten Versuchen als wirksam anzunehmen ist, während das von Kraft dargestellte Saponin gänzlich unwirksam ist. — Ferner stellt ebenfalls Kraft ein in Wasser lösliches Saponin aus den Blättern dar, das er mit dem Digitonin Schmiedebergs aus den Samen für identisch hält. Und zwar stellt er dieses in mehreren Modifikationen dar. Er nennt das unlösliche Saponin der Blätter im Gegensatz zu dem unlöslichen aus den Samen von Kiliani dargestellten Digitonin, Digitonium insolubile Kraft.

Die beiden andern — das Digitonium solubile (Schmiedeberg) der Samen und das von ihm aus den Blättern dargestellte lösliche Saponin — hält er für identisch und will sie Digitsaponin nennen. Das Schmiede-

bergsche Digitonin wirkt stark hämolytisch (Kobert) — tut das Blätterinfus das auch? Regenauer und Kobert stellten entsprechende Versuche an. Weder das Infus noch das Dekokt mit physiologischer NaCl-Lösung gewonnen, zeigten die mindeste hämolytische Wirkung. Nun könnte das anwesende Phytosterin nach Hausmann die Wirkung hemmen. Aber auch nach dessen Entfernung zeigte sich keine oder doch nur eine ganz minimale Hämolyse. Nun versuchte Kobert aus den etwa vorhandenen unwirksamen Saponinen Sapogenine herzustellen, die nach Willibald Laube ebenfalls hämolytische Kraft besitzen. Dies gelang; es ergab sich eine Hämolyse noch bei einer Konzentration von 1:500 bei allen untersuchten Blutarten. Damit ist bewiesen, daß mindestens ein unwirksames Saponin präformiert in den Blättern vorhanden sein muß, dessen Anfangssapogenin hämolytisch wirkt.

Kobert stellt folgende Thesen auf: 1. „Die Blätter der Digitalis enthalten allerdings ein Saponin oder Saponingemisch, aber dieses Digitsaponin ist an sich frei von hämolytischen Eigenschaften; das Sapogenin dieses Digitsaponins wirkt hämolytisch, es ist jedoch nicht präformiert."

Da die offizinelle Tinktur meist etwas hämolytisch wirkt, wie unsere Versuche, die unten besprochen werden sollen, ergeben, so muß man annehmen, daß in ihnen ein Zersetzungsprodukt enthalten ist, das durch die Herstellung der Tinktur entstanden ist. Die Tinkturen nach Kobert (aus frischen Blättern mit absolutem Alkohol hergestellt) zeigten — genau wie die Infuse — keine Hämolyse, hier war also diese Zersetzung infolge der Bereitungsmethode nicht eingetreten. Nur bei einer Tinktur trat bei der Konzentration 1:500 Hämolyse ein. Der Grund dieses Abweichens kann nur in stattgehabter Zersetzung zu suchen sein.

2. „Dieses Digitsaponin hat klinisch ein erhebliches Interesse." Da dieses trotz der Unwirksamkeit die Wirkung

des Digitoxins auf Kranke steigert, kann es sich wohl nicht nur um die rein physikalische Wirkung aller Saponine handeln, die darin besteht, viele an sich in Wasser unlösliche Stoffe darin in Pseudolösung zu halten oder wenigstens aufs feinste zu emulgieren. Kraft beweist nun zwar, daß in dem Digitalis-Dekokt das Digitoxin nicht enthalten ist, sondern nur das Gitalin, welches an sich in Wasser löslich ist. Dagegen behauptet Kiliani (1914), daß das Digitoxin keineswegs ganz unlöslich in Wasser ist. Ferner fand Kakowski, ein Schüler Koberts, das Infus am isolierten überlebenden Warmblüterherz wirksamer als das Digitoxin und das Gitalin. Das spräche wieder für das Vorhandensein von „Hilfsstoffen" im Sinne von Kobert.

3. „An die von Kraft geforderte Identität des Digitsaponins mit dem Digitoninum solubile von Schmiedeberg kann gar nicht gedacht werden, da letzteres starke hämolytische Eigenschaften besitzt, ersteres aber wirkungslos ist." Nun ist das Digitonin kürzlich von Windaus erkannt worden als ein Gemisch zweier Substanzen, nämlich des eigentlichen Digitonins und des bis dahin unbekannten Gitonins. Eingehende Versuche Koberts haben aber gezeigt, daß dieses Gitonin ebenfalls enorme hämolytische Kraft besitzt, die die der meisten Saponine übertrifft. Wäre diese Substanz also in den Blättern präformiert vorhanden, so müßte sie, da sie in Wasser nicht unlöslich ist, dem Infuse eine stark hämolytische Kraft verleihen.

4. „Die Digitalisblätter sind keineswegs die einzige Saponindroge, deren Saponingehalt durch den hämolytischen Versuch nicht an sich direkt sondern nur indirekt, d. h. nach dem Umwandeln in Sapogenin, erkannt werden kann. Kobert fand nämlich 1914 weitere solche, z. B. das in der Guajakrinde enthaltene neutrale Guajaksaponin."

5. „Die Digitalissamen und die Digitalisblätter verhalten sich beim hämolytischen Versuch total verschieden,

weil in jenen aktive, in diesen aber nur zwei inaktive Saponine enthalten sind.“ Natürlich bezieht sich der Ausdruck inaktiv hier nur auf die Wirkung als Hämolytikum; im übrigen hält Kobert die Blättersaponine der Digitalis, wie ich schon wiederholt betont habe, für nützliche Begleitstoffe, deren Ausschaltung den therapeutischen Wert der Blätter nicht erhöht, sondern herabsetzt.“

IV. Einiges über Konservierung und Verarbeitung der Digitalisblätter auf Spezialitäten.

Ehe wir nun uns zu den Ergebnissen der eigenen Versuche wenden, sollen kurz die Meinungen einiger Autoren über die verschiedenen Arten der Konservierung und Verwertung der Digitalisblätter, sowie über einige der unzähligen Digitalispräparate Erwähnung finden.

Bardet sagt: „Der Wert der Droge beruht nicht etwa auf einer einzigen wirksamen Substanz. Digitalin als solches präexistiert in der Droge nicht. Digitalein, Digitonin, Digifolin können in der Pflanze gefunden werden. Die geeignetsten galenischen Präparate werden aus der Digitalis erhalten, wenn man keine differenten Substanzen darauf einwirken läßt. Ferner muß die Pflanze ganz frisch verwendet werden zur Herstellung von Präparaten und zwar muß dabei eine Substanz zugesetzt werden, die die Enzyme der Pflanzen sofort lahm legt.“

Chevalier setzt hinzu, daß der therapeutische Wert der aus der frischen Pflanze richtig bereiteten galenischen Präparate dem der kristallisierten Substanzen überlegen ist. Von diesen reinen Substanzen ist nach Chevalier das Digifolin das interessanteste, da es in seinem Molekül Digitalin und Digitalein einschließe. Den chemischen Beweis hierfür hat Chevalier allerdings bisher nicht erbracht. Nach 10jähriger Forschung ist derselbe Verfasser zu der Ansicht gekommen, daß die bisher aus der Droge dargestellten wirksamen Körper — er denkt

also an Digitoxin und Gitalin — nicht als solche in der Droge existieren, sondern als Spaltprodukte komplexer Verbindungen zu betrachten sind. Eine Bestätigung dieser Auffassung scheint darin zu liegen, daß das kristallisierte Digitalin der Franzosen (= Kilianis Digitoxin) sehr wenig wasserlöslich ist, während es doch in der frischen Droge nach unserm Autor tatsächlich in gut löslichem Zustande vorhanden zu sein scheine. Chevalier schließt aus seinen Versuchen mit frischer Droge, daß in den Blättern eine ursprüngliche Verbindung existieren muß (Muttersubstanz), aus welcher die Herzglykoside (und Saponine?) erst nachträglich, vielleicht erst bei der Darstellung durch fermentative Spaltung hervorgehen. Falls sich diese Anschauung chemisch bewahrheiten würde, würde Kobert natürlich sofort bereit sein, ihr beizutreten. Wie Chevalier behauptet ja eben auch Kobert, daß zur Zeit sich die schönen Wirkungen des Digitalis-Infuses auf herzkranke Menschen durch die daraus bisher isolierten chemisch reinen Substanzen der Digitalingruppe nur ungenügend erklären lassen.

Was nun die Konservierung der Blätter betrifft, so geht die allgemeine Ansicht wohl dahin, daß ein schnelles scharfes Trocknen im Vakuum möglichst bald nach dem Pflücken nötig ist um eine gute Wirksamkeit — durch Lahmlegen der Enzyme — zu erzielen und die Droge längere Zeit haltbar zu machen. Diese Ansicht hat auf Veranlassung Koberts zuerst Wolf ausgesprochen. Nach Meinung der meisten dürfte keine bestimmte Gegend als ausschließlich gute Blätter hervorbringend zu bevorzugen sein, sondern bei rationeller Bodenauswahl, Düngung und Wasserzufuhr kann man in jedem Apothekergarten recht gute Ware erzeugen. Die Wertigkeit der jetzigen Handelsdrogen ist allerdings eine sehr schwankende, daher ist eine dauernde Kontrolle nötig (Focke). Was den Modus des Trocknens anlangt, so hält Focke im direkten Gegen-

satz zu Kobert ein Trocknen im Vakuum neuerdings nicht mehr für nötig, entgegen seiner früher vertretenen Ansicht, — er meint, es könne auch langsam getrocknet werden, wenn nur der nötige Grad von Trockenheit dabei erzielt würde. Dagegen ist mit vielen anderen R a p p der Ansicht, daß ein Erhitzen in der Autoklave bis 105° auf 10 Min. unbedingt nötig sei, um die Enzyme zu vernichten, da in den feuchten Blättern der Wirkungswert schnell und ständig zurückgehe.

F o c k e ist wie K o b e r t und mit ihnen wohl die Mehrzahl der Forscher der Ansicht, daß in erster Linie die Blätter als solche, in zweiter das alkalische Pulver-Infus, allen anderen Digitalispräparaten wegen ihrer vollkommenen, nachhaltigen Wirkung vorzuziehen seien. Über ein drittes von Kobert empfohlenes Präparat handeln meine unten folgenden Versuche.

Will man ein Präparat in Tropfenform haben, so soll man nach F o c k e das D i g i t a l y s a t u m B ü r g e r wählen, das sehr gut haltbar, gleichmäßig in der Wirkung, schnell resorbierbar sei und dieselbe nachhaltige Wirkung wie das Infus besitze; auch ist es intravenös und subkutan verwendbar. Das D i g i t a l y s a t G o l a z hält er für bedeutend minderwertiger. K o b e r t i s t d e r M e i n u n g , d a ß d e r P r o z e ß d e r D i a l y s e , d e r j a i n w ä s s r i g e r L ö s u n g v o r g e n o m m e n w e r d e n m u ß , f ü r d i e w i r k s a m e n S t o f f e d e r D i g i t a l i s s e h r g e f ä h r l i c h s e i , d a e r d e n o x y d i e r e n d e n u n d d e n s p a l t e n d e n E n z y m e n j a T ü r u n d T o r ö f f n e t . F e r n e r b e s t r e i t e t K o b e r t , d a ß b e i d i e s e m P r o z e s s e d i e „ s t ö r e n d e n “ S a p o n i n e „ w e g d i a l y s i e r t “ w e r d e n , w i e m a n b e h a u p t e t h a t , d a d i e S a p o n i n e ü b e r h a u p t n i c h t d i a l y s i e r b a r s i n d . Focke meint, daß, wenn andere Präparate auch brauchbar wären, sie doch nie besseres leisten könnten, als das Infus aus Folia Digitalis titrata

oder dieses Digitalysat. Deshalb seien sie überflüssig. Kobert hält dagegen das von mir zu besprechende Präparat, welches bei starker und gleichmäßiger Wirkung viel billiger ist als alle Spezialitäten, keineswegs für überflüssig sondern für eine große Wohltat an den Unbemittelten.

Wir führen hier einige der sehr zahlreichen Präparate des Handels kurz an, ohne sie irgend wie besonders empfehlen zu wollen.

1. Digalen (Cloëtta) ermöglicht die intravenöse Injektion und ist gut dosierbar. In der Wirkung ist es nicht besser als ein gutes Infus (Focke). Cloëtta behauptet, daß das Digalen = ½ Molekül Digitoxin ist. Kiliani tritt gegen diese Behauptung auf und verlangt Beweise, die seiner Ansicht nach bisher noch nicht erbracht sind. Er sagt: „Das Digalen wird nichts anderes sein, als ein hochprozentiges Digitalein. Dieser Ansicht schließt sich Kobert an.

2. Digistrophan (Gödecke & Co.) stellt eine Mischung von Digitalis und Strophanthus dar. Focke hält eine Vermischung zweier in ihrer Wirkungsart so ungleicher Substanzen wie der Digitalis und des Strophanthussamens für unzweckmäßig und eine gute Dosierung für unmöglich.

3. Digipoten soll die Digitalisglykoside in löslicher Form enthalten. Es wird in Form von Tabletten (von Amerika aus) in den Handel gebracht. Die Herstellung geschieht mittels Ausziehens der Blätter mit verdünntem Alkohol und Eindampfens im Vakuum. Eine besonders günstige Wirkung — jedenfalls eine bessere als die des Infuses und vieler anderer Präparate — ist kaum zu erwarten.

4. Cordalen-Reis soll „Digitoxinum verum purissimum cristallisatum solutum“ sein und wie Digalen angewendet werden. Die Angabe, daß die Injektion schmerzloser sei, hat sich nicht bestätigt.

5. Ähnlich ist das Digipan — in flüssiger Form und in Tabletten erhältlich. Es soll Digitoxin und Digitalin zu gleichen Teilen enthalten; das Digitonin sei ausgeschaltet.

6. Aus dem Adigan sollen die Saponine entfernt sein.

7. Digifolin „Ciba" ist ein von „überflüssigen Substanzen" befreites Präparat. Nach Angabe von Chevalier (Paris), Cavina (Bologna) und vielen anderen ist es der Beachtung wert. Beide Verfasser stimmen darin überein, daß es allen Anforderungen, die an ein gutes Digitalispräparat gestellt werden müßten, vollauf entspräche. Es enthalte keine Spur von Digitonin und sei deshalb von allen Reizerscheinungen frei, besonders betreffend Störungen der Magen-Darmfunktion. — Kobert kann die Richtigkeit der Anschauung, daß die Entfernung der Saponine in jeder Beziehung von Nutzen sei, nicht zugeben.

Unsere eignen Untersuchungen am Frosch ergaben eine im Vergleich zu den Tinkturen und Infusen schwache Wirkung. Die Tabletten wirkten etwas stärker als der Ampulleninhalt. Der Bericht darüber folgt weiter hinten.

V. Eigene Untersuchungen über die hämolytischen Wirkungen der Digitalisinfuse und -tinkturen.

Im Winter 1913/14 wurden in dem pharmakologischen Institut der Landes-Universität Rostock verschiedene Untersuchungen an Präparaten aus Folia Digitalis angestellt, zu deren Verständnis folgendes vorausgeschickt werden muß. Im Jahre 1913 und zum Teil auch schon 1912 wurden an mehreren noch zu nennenden Stellen auf Veranlassung von Kobert Digitalis-Blätter der zweijährigen Pflanze frisch gesammelt und sofort mit 96 %igem Alkohol nach Kobert in eine 10 %ige Tinktur umgewandelt. Beim Vergleich dieser Tinktur mit der offizinellen muß man be-

denken, daß 100 Teile frischer Blätter nur 20 Teile Trockensubstanz geben, da sie 80 % Wasser enthalten. Die offizinelle Tinktur, welche 1:10 aus den getrockneten Blättern hergestellt wird, muß also, falls die Blätter beim Trocknen ihre Wirkung zunächst behalten, genau 5mal stärker wirken, als eine nach Kobert 1:10 hergestellte Tinktur aus frischen Blättern. Es bestehen also folgende Verhältnisse:

100 ccm off. Tct. = 10 g getrocknete Blätter
= 50 g frische Blätter
100 ccm Tct. „Kobert" = 10 g fr. Blätter
= 2 g getr. Bl.
1 ccm off. Tct. = 0,1 g getr. Bl.
= 0,5 g fr. Bl.
1 ccm Tct. „Kobert" = 0,1 g fr. Bl.
= 0,02 g getr. Bl.
5 ccm Tct. „Kobert" = 1 ccm off. Tct.

Zur Verfügung waren mir im Spätherbst 1913 gestellt:

1. Eine Tinktur aus frischen Blättern mit absolutem Alkohol 1:10, hergestellt im Herbst 1912. Die Blätter stammten aus Clarens-Montreux, Pharmacie Bührer.

2. Eine zweite Gruppe, bestehend aus: a) einer Tinctura Digitalis „Kobert" aus Blättern, welche im Oktober 1913 im Taunus gesammelt wurden, und die in der städtischen Krankenhausapotheke zu Frankfurt a. Main von dem Apotheker Dr. Richter bereitet und uns zur Prüfung übersandt wurde. b) Von demselben Apotheker eine Flasche Tinktur „Kobert" aus Taunusblättern, welche im Sommer 1913 gesammelt worden sind. c) Von demselben eingesandt Folia Digitalis titrata von Caesar und Loretz (Halle). d) Von demselben Folia Digitalis, gesammelt im Taunus am 5. Oktober 1913 und gleich darauf sorgfältigst getrocknet.

3. Eine dritte Gruppe von Präparaten stammt aus Blättern, die im Harz bei Wernigerode gesammelt wurden von Dr. A. Forcke, Ratsapotheker, da-

selbst. Sie bestehen aus Blättern und Flüssigkeiten. Die Blätter sind gesammelt Ende August 1913. Die Tinkturen sind im Juli hergestellt. Sie wurden von Herrn Apotheker Th. Petzet vom Allgemeinen Krankenhaus in Hamburg-Eppendorf, auf sorgfältigste hergestellt und eingesandt. Eine weitere Flasche Tinctura „Kobert" ist aus Oktoberblättern derselben Provenienz hergestellt. Die ersten 6 Flaschen, alles Tinkturen nach Kobert, die aus dem Juli stammen, unterscheiden sich durch den Zeitraum, der zwischen dem Ansetzen der Tinktur und dem Pflücken der Blätter verstrichen ist.

Nr. 1 ist sofort nach dem Pflücken angesetzt,
„ 2 „ 2 Std. „ „ „ „
„ 3 „ 12 „ „ „ „ „
„ 4 „ 24 „ „ „ „ „
„ 5 „ 48 „ „ „ „ „
„ 6 „ 96 „ „ „ „ „

4. Eine vierte Gruppe entstammt Blättern, welche im Sommer 1913 im Schwarzwald in der Nähe von Stuttgart im Württembergischen gesammelt worden sind. Und zwar von den Herren Hans und Hermann Otto, Inhabern der Johannes-Apotheke zu Stuttgart.

Vorhanden sind: a) Blätter, b) Tinctura „Kobert" aus Blättern, c) Tinctura „Kobert" aus Blütenknospen und d) zum Vergleich eine offizinelle Tinktur vom 2. November 1912.

Als 5. Gruppe wurde uns von der Gesellschaft für chemische Industrie zu Basel, Pharmakologische Abteilung, ein Patentpräparat — das Digifolin „Ciba" — in Tabletten und Ampullen zugesandt.

1 Tabl. = 1 Amp.-Inhalt
= 0,1 g Folia Digitalis titrata.

6. Dann waren noch 2 Proben von im Vakuum getrockneten Blättern aus der hiesigen Universitätsapotheke von Dr. Brunnengräber vorhanden. Die eine aus dem Jahre 1911. Die andere etwa aus dem Jahre 1890.

7. Eine 7. Gruppe bildeten verschiedene offizinelle Tinkturen aus Rostocker Apotheken und zwar: a) eine ältere Tinktur aus der Ratsapotheke, b) eine am 29. Nov. 1913 aus Blättern der Firma Kathe in Halle frisch hergestellte Tinktur aus derselben Apotheke, c) eine Tct. Digitalis titrata von der Apotheke Brunnengräber in Rostock, d) eine ältere Tinktur aus der Hirsch-Apotheke in Rostock und e) eine Tct. Digitalis titrata aus der Greif-Apotheke in Rostock.

Nach zwei Richtungen hin wurde untersucht. Eine erste Gruppe von Versuchen sollte den Gehalt der einzelnen Präparate an aktiven Saponinen feststellen. Zu diesem Behuf wurden Blutversuche mit den verschiedensten Blutarten resp. Blutkörperchen angestellt und konstatiert, ob und in welcher Konzentration die vorliegenden Substanzen hämolytisch wirkten.

Die Versuche wurden folgendermaßen angeordnet:

Sollte eine Tinktur untersucht werden, so wurde eine bestimmte Menge vorsichtig eingedampft, der Rückstand in NaCl-Lösung aufs Feinste suspendiert und neutralisiert. Je nach Bedarf wurde die Konzentration gewählt und stets auf mg getrockneter Blätter berechnet. Dies ist zu merken, da ja von den Tinkturen nach Kobert, die aus frischen Blättern hergestellt sind und daher infolge des Wassergehalts der Blätter von 80 % um 5mal schwächer in der Konzentration sind als die offizinellen Tinkturen, immer eine fünffach größere Menge verdunstet werden mußte, um denselben Gehalt an getrockneten Blättern zu erhalten.

Es wurden nun möglichst viele verschiedene Blutsorten zu den Versuchen benutzt und zwar in 2 %iger Suspension in physiologischer NaCl-Lösung.

Jedes Präparat wurde mit mindestens 3 verschiedenen Blutarten zusammengebracht und die Versuche solange wiederholt, bis ganz klare einheitliche Resultate vorlagen.

Bei jedem Versuch wurden zwei Kontrollen aufgestellt, d. h. zwei Reagenzgläschen, in denen zu 5 ccm der Blutsuspension nur je 5 ccm physiologische NaCl-

Lösung hinzugetan war. In den anderen Gläschen wurde zu den 5 ccm Blutsuspension die gewünschte Menge der zu untersuchenden Substanz hinzugetan und das Volumen immer auf 10 ccm durch NaCl-Lösung gebracht.

Die Dauer der Versuche betrug 24 Stunden. Trat früher Hämolyse ein, so wurden geringere Mengen der Substanz zugesetzt. Verwertet wurde ein Ergebnis nur, wenn die Kontrollen intakt waren, d. h., wenn in ihnen keine Hämolyse eintrat und die Körperchen sich am Boden absetzten. Waren die Kontrollen durch äußere unbestimmbare Einflüsse verdorben, so wurde der Versuch wiederholt. Die Dosis wurde so lange verringert resp. erhöht, bis die äußerste Grenze gefunden war.

Nach jedem Versuch, bei dem diese Grenze gefunden war, wurde das Konzentrationsverhältnis der darin enthaltenen lufttrockenen Blattsubstanz berechnet, das noch eben genügte, und in beiliegende Tabellen eingetragen.

War z. B. 20 mg getrockneter Blätter die minimale wirksame Dosis, so war das Verhältnis 20 mg Blattsubstanz zu 10 ccm = 20: 10000 = 1: 500. Es ist selbstverständlich, daß auf Saponine berechnet das Verhältnis mindestens hundert mal größer wird, also 1: 50000.

Bei den meisten Versuchen wurden bis zu einer Dosis von 60 mg gestiegen, wenn vorher keine Hämolyse eintrat. Bei einigen Versuchen wurde auch noch höhere Dosen verwendet. Nur bei den ersten Versuchen begnügten wir uns damit, bis auf 40 und 50 mg zu gehen. Doch mag auch dies genügen, denn bei diesen höheren Konzentrationen trat doch nirgends mehr Hämolyse ein, so daß der Schluß wohl berechtigt ist, daß diejenigen Substanzen, bei denen keine Hämolyse eintrat, auch wirklich frei von einer hämolytischen Wirkung, also frei von unter den gegebenen Verhältnissen wasserlöslichen aktiven Saponinen sind. Das höchste Konzentrationsverhältnis, bei dem noch Hämolyse eintrat, ergab 1: 250, also 40 mg getrocknete Blätter auf 10 ccm Flüssigkeit. Die genaueren Ergebnisse gehen aus

den Tabellen klar hervor. Im großen und ganzen kam folgendes bei den Versuchen zutage. Siehe die Tabelle.

Tab. I. Wirkung des Trocken-Rückstandes verschiedener offizineller Tinkturen auf teils serumfreies teils serumhaltiges Blut, bezogen auf Blattsubstanz.

Tierart	Tkt. aus Stuttgart von 1912	Tkt. aus der Greif-Apotheke	Tkt. aus der Rats-Apotheke (ältere)	Tkt. aus der Rats-Apotheke (titrata)	Tkt. aus der Rats-Apotheke v. 29. XI. 1913	Tkt. aus der Hirsch-Apotheke
Menschen-Blut	1 : 2000	1 : 500		1 : 1250	1 : 250	1 : 333
Menschen-Bl.-Körperchen	1 : 2500					
Katzen-Bl.	1 : 1666					
Katzen-Bl.-Körperchen	1 : 2500	1 : 500				
Kalbs-Bl.	1 : 2000					
Kalbs-Bl.-Körperchen	1 : 2500					
Kaninchen-Bl.	1 : 2500					
Ziegen-Bl.	1 : 2000	1 : 500	1 : 500			1 : 333
Pferde-Bl.						
Pferde-Bl.-Körperchen			1 : 500			
Rinder-Bl.		1 : 500	1 : 500	1 : 1000	1 : 250	
Hammel-Bl.		1 : 500	1 : 400	1 : 1000	1 : 250	1 : 333
Hunde-Bl.				1 : 1000	1 : 250	

Von den Infusen aus den verschiedenen Blätterarten wirkte keins hämolytisch, trotzdem bis zu Dosen von 80 ja 100 mg gestiegen wurde. Da bei diesen hohen Konzentrationen das Ergebnis durch Anwesenheit von Gerbsäure undeutlich wurde, so wurde für diesen Fall diese durch Gelatine usw. zu entfernen gesucht. Es trat aber auch dann keine Hämolyse ein. Ebenso blieb ein Ausschütteln mit Äther zwecks Entfernung des Phytosterins, das ja die Hämolyse eventuell hätte verhindern können, ganz ohne Erfolg. Es wäre nämlich ja denkbar gewesen, daß die Blättersaponine nur deshalb unwirksam seien, weil sie als Cholesteride vorhanden seien. Viele Saponincholesteride lassen sich nur durch Behandeln mit Äther zersetzen, indem ihnen dabei das Cholesterin bezw. Phytosterin durch Massenwirkung des Äthers entzogen wird. Da bei mir diese Behandlung die Blätter nicht hämolytisch wirksamer machte, ist damit bewiesen, daß das Infus aus getrockneten Blättern keine wirksamen Saponine enthält. Damit ist gleichzeitig aber auch bewiesen, daß gut getrocknete Blätter freie wasserlösliche Saponine wirksamer Art nicht enthalten. Dies ist ja die Behauptung, die Kobert aufgestellt hat, und der ich daher durchaus beitreten muß.

Dasselbe Resultat bekamen wir bei Versuchen mit dem Digifolin „Ciba". Somit enthält auch dieses Präparat keine aktiven Saponine, was eine Bestätigung dessen ist, was über dieses Präparat von den Erfindern gesagt ist. Auch hier gingen wir bis zu Dosen von 100 mg, und zwar wurden von mir sowohl Tabletten, gelöst in NaCl-Lösung, als auch Ampullen-Inhalt untersucht.

Bei den Tinkturen war das Ergebnis der hämolytischen Prüfung ein geteiltes. Im großen und ganzen wirkten die Kobertschen Tinkturen nicht hämolytisch (siehe Tabelle II), während die offizi-

Tab. II. Übersicht der als wirkungslos befundenen Dosen der nach Kobert hergestellten Tinkturen aus frischen Digitalisblättern.

Blutart	Tkt. aus Stuttgart		Tinkturen aus Wernigerode				Tkt. aus Clarens-Montreux	Tkt. aus dem Taunus	
	Nr. 1	Nr. 2	Juli Nr. 1	Juli Nr. 2	Juli Nr. 6	Oktober		Nr. 1	Nr. 2
Menschen-Blut	1 : 500	über 40 mg	über 60 mg	über 60 mg	über 60 mg	über 60 mg	über 60 mg	über 60 mg	über 60 mg
Menschen-Bl.-Körperchen									
Kalbs-Bl.		über 40 mg							
Rinder-Bl.				über 60 mg				über 60 mg	über 60 mg
Pferde-Bl.				über 60 mg				über 60 mg	über 60 mg
Pferde-Bl.-Körperchen									
Ziegen-Bl.		über 60 mg	über 60 mg				über 50 mg	über 60 mg	über 60 mg
Katzen-Bl.			über 60 mg		über 60 mg	über 60 mg		über 60 mg	über 60 mg
Katzen-Bl.-Körperchen									
Kaninchen-Bl.	1 : 500	über 40 mg			über 60 mg	über 60 mg	über 50 mg		
Kaninchen-Bl.-Körperchen									
Hammel-Bl.				über 60 mg				über 60 mg	über 60 mg

nellen alle hämolytische Eigenschaften besaßen (siehe Tabelle I).

Von den Kobertschen Tinkturen machte nur die Frischblättertinktur aus Stuttgart eine Ausnahme, die bei Menschen- und Kaninchenblut — bei dieser konnten zufällig nur diese beiden Blutsorten angewendet werden — Hämolyse bewirkte und zwar im Konzentrationsverhältnis **1:500.** Die im Schwarzwald gesammelten Blätter müssen offenbar eine abweichende Zusammensetzung gehabt haben. Wodurch sonst diese einzige Abweichung bedingt sein könnte, ließ sich nicht feststellen. Jedenfalls hängt sie nicht mit einer mangelhaften Art der Bereitung zusammen.

Von den nach der Vorschrift des Arzneibuches hergestellten Tinkturen gab die aus Stuttgart stammende die stärkste Hämolyse, nämlich **1:2000 bis 1:2500.** Auch dies spricht dafür, daß die dortigen Blätter in der chemischen Zusammensetzung von den andern abwichen. Der Stuttgarter am nächsten steht die Tinktur aus Folia Digitalis titrata, die von der hiesigen Ratsapotheke geliefert wurde, aber aus Halle (Caesar und Loretz) stammte, mit 1:1250 bei Menschenblut und 1:1000 bei drei anderen Blutsorten. Dann folgen die aus der Greifapotheke und die ältere aus der Ratsapotheke mit 1:500, die aus der Hirschapotheke mit 1:333 und schließlich als am schwächsten hämolytisch wirkende die am 29. 11. 1913 frisch hergestellte Tinktur aus der Rats-Apotheke mit 1:250. Wie soll man nun dieses Ergebnis deuten? Es liegt nahe, die verschieden starke Wirkung mit dem verschiedenen Gehalt der einzelnen Blättersorten an Saponinen resp. Anfangs-Sapogeninen zu erklären, denn in der Art der Bereitung dürften wesentliche Unterschiede doch wohl nicht angenommen werden. Da gerade die Stuttgarter Tinktur von

1912 und die aus Folia Digitalis titrata der Rats-Apotheke älteren Ursprungs waren, muß man auf den Gedanken kommen, daß die hämolytische Wirkung mit dem Alter der Tinktur und einem proportional diesem Alter einhergehenden Zersetzungsprozeß in Zusammenhang zu bringen ist, der, im Moment der Bereitung beginnend, entweder einen von einigen Autoren vermutungsweise angenommenen großmolekularen Komplex unter Abspaltung eines aktiven Saponins langsam fermentativ zerlegt, oder der die präformierten inaktiven Saponine langsam in aktive Sapogenine oder in aktive Formen der Saponine umwandelt und so die hämolytische Kraft allmählich größer werden läßt. Daß tatsächlich Veränderungen in den Tinkturen vor sich gehen, beweist ja auch ihr Nachlassen in der spezifischen Wirkung auf das Herz des Frosches. Weitere Untersuchungen nach dieser Richtung sind sehr erwünscht. Ich muß mich begnügen, zu solchen den Anstoß gegeben zu haben. Die Endsapogenine, welche sich nur durch sehr energisches Zerkochen der Saponine darstellen lassen, sind meist recht unlöslich und so gut wie unwirksam auf Blut.

VI. Eigene Versuche an Fröschen.

Eine lange Reihe von Untersuchungen wurde von mir an Fröschen angestellt und zwar an Eskulenten. Die Versuchsanordnung bei den Froschversuchen war folgende. Es wurde die minimale tötliche Dosis für das Gramm Froschgewicht (F. G.) festgestellt. Dazu wurde den Fröschen eine gewisse Menge gelöster Digitalis-Substanz, die immer auf mg getrockneter Blätter berechnet wurde, eingespritzt und zwar in den dorsalen Lymphsack. Dann wurde der Frosch unter einer großen Glasglocke im Zimmer

durch öfteres Spülen sauber gehalten und beobachtet, ob nach spätestens 24 Stunden der Tod eintrat. Trat der Tod ein, so wurde der Frosch gewogen und die Dosis pro Gramm F.-G. festgestellt; dann wurde er seziert und der Zustand des Herzens, d. h. ob Systole bestand oder nicht, ferner ob das Herz noch mechanisch reizbar ist oder nicht, endlich die Spezies und das Geschlecht des Tieres notiert.

Die Konzentration wurde stets so gewählt, daß nicht allzu große Mengen, d. h. nicht über 2 ccm Flüssigkeit, injiziert zu werden brauchten. Trat der Tod nicht ein, so wurde das Gewicht des Tieres taxiert — später wurden alle Frösche schon vorher gewogen — und danach die erhaltene Dosis pro Gramm F.-G. in mg getrockneter Blätter berechnet.

Trat der Tod ein, so wurden geringere Dosen anderen Tieren eingespritzt; trat er nicht ein, so wurden anderen Tieren größere Dosen injiziert, bis so die minimale tötliche Dosis annähernd bestimmt war.

Hier sei gleich bemerkt, daß das Geschlecht der Frösche, so weit es sich beobachten ließ, zu der von mir benutzten Jahreszeit (Oktober bis April) keinen wesentlichen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit ausübte. Überhaupt war die Reaktion, wie ich betonen möchte, eine recht gleichmäßige. Nur sehr große und sehr kleine Frösche gaben unsichere Resultate. Wohl aber schienen Frösche, die während einer Kälteperiode bei Frost (sie wurden auf dem Hofe des Instituts in einem Bassin gehalten und je nach Bedarf einige Zeit vorher in das geheizte Laboratorium gebracht) zu den Untersuchungen verwendet wurden, zunächst weniger widerstandsfähig gegen das Gift zu sein. Nach überstandener Kälteperiode reagierten die Frösche aber wieder normal.

In dieser Weise wurden nun sämtliche vorliegenden Substanzen durchuntersucht. Aus den Blättern wurden mit NaCl-Lösung und etwas Zusatz von Natriumkarbonat bis zur ganz schwachen Alkaleszenz Infuse hergestellt von

verschiedener Konzentration je nach der Größe der gewünschten Dosis. Die Digifolin-Tabletten wurden in NaCl-Lösung gelöst und der Digifolin-Ampulleninhalt unverdünnt injiziert. Die verschiedenen Tinkturen wurden eingedampft und der Rückstand in NaCl-Lösung suspendiert und neutralisiert. Daß alles auf mg getrockneter Blätter berechnet wurde, ist bereits gesagt worden. Es wurde also, sollten Lösungen von gleicher Konzentration und Volumen gewonnen werden, von einer Tinctura „Kobert" immer eine 5mal größere Menge eingedampft als bei einer offizinellen Tinktur.

Die Resultate, die bei den Versuchen mit Tinkturen herauskamen, sind besonders interessant und sollen vor allen Dingen hier besprochen und verglichen werden.

Von jeher ist darüber disputiert worden, welche Tinktur besser wäre, die mit starkem Alkohol aus frischen Blättern oder die mit verdünntem Alkohol aus getrockneten hergestellte, d. h. die offizinelle. Die Meinungen sind sehr geteilt. Viele sind der Ansicht, daß in starkem oder gar in absolutem Alkohol ein viel geringerer Teil der wirksamen Substanzen gelöst werde als in verdünntem Alkohol, weshalb die offizinelle Tinktur immer vorzuziehen sei. Freilich gibt es auch viele Anhänger des mit starkem Alkohol hergestellten Auszuges, die an ihm besonders die bessere Haltbarkeit loben. Einige Stimmen seien angeführt.

Focke kommt durch Versuche zu dem Schluß, daß eine mit absolutem Alkohol hergestellte Tinktur etwa doppelt soviel wirksame Stoffe ungelöst zurückläßt, wie die mit 70%igem Alkohol hergestellte. Für trockene Blätter mag er damit vielleicht Recht haben, obwohl auch für diese zu bedenken ist, daß Digitoxin in absolutem Alkohol besser löslich ist als in verdünntem; für frische Blätter beweisen meine Versuche die Unrichtigkeit seiner Anschauung. Er ist ferner der Ansicht, daß die Tinktur, auch wenn sie mit absolutem Alkohol

hergestellt ist, im Laufe der Zeit schwächer wird. Ich selbst muß behaupten, daß ein Nachlassen in der Wirkung bei der Kobertschen Tinktur jedenfalls nur nach sehr langer Zeit eintreten dürfte, da nach dem Ergebnis meiner Versuche diese Tinktur auch nach mehr als anderthalbjährigem Aufbewahren (siehe die Tinktur von 1912 aus Clarens) eine sehr gute Wirksamkeit entfalteten und im Gegensatz zu den offizinellen Tinkturen in einem Zeitraum von etwa einem halben Jahr kein wesentliches Nachlassen in ihrer Wirkung auf das Froschherz erkennen ließ. Genug, Focke zieht das Infus, welches er sehr hochstellt, allen Tinkturen entschieden vor.

Gordon Sharp und F. W. Branson vergleichen Tinkturen, die mit 90 %igem Alkohol und solche, die mit 60 %igem Alkohol hergestellt sind und zwar aus getrockneten Blättern. Sie finden erstere schwächer und weniger haltbar.

Dagegen hält Weiß die mit absolutem Alkohol hergestellte Tinktur, die er ganz unbeeinflußt von Kobert untersuchte, für besser als die offizinelle. Auch Hirohashi sagt: „Das beste Extraktionsmittel ist absoluter Alkohol."

Von Bedeutung wäre es zu wissen, ob die letztgenannten Verfasser die Tinktur aus frischen oder aus getrockneten Blättern meinen, da es sehr wohl denkbar ist, daß dieser Unterschied sich stark geltend machen könnte.

Kobert ging von der Ansicht aus, daß erstens die wirksamen Substanzen der frischen Blätter in absolutem Alkohol mindestens ebenso gut oder besser löslich seien wie bei Anwendung von verdünntem, und daß zweitens für die Haltbarkeit der präformierten wirksamen Komplexe mehr Garantie gegeben sei, wenn durch starken Alkohol die Wirkung der spaltenden Enzyme gleich nach dem Pflücken der Blätter lahm gelegt werde.

Er ließ mich die hier zu besprechenden Versuche ausführen, um durch den Vergleich der Resultate Klarheit

zu gewinnen, nachdem von ihm schon vorher einige einleitende Versuche gemacht worden waren.

Es gilt hier also nun zwei Fragen zu beantworten:

1. Ist die Tinktur nach Kobert in der Wirkung schwächer als die offizinelle, falls beide auf gleiche Menge Trockensubstanz der Blätter bezogen werden?

2. Ist die Haltbarkeit der Kobertschen Tinktur eine größere als die der offizinellen?

Die Antworten ergeben sich ziemlich klar aus unseren Tabellen, in denen die Resultate in vergleichbarer Weise verzeichnet sind. Jede Tabelle besteht aus 6 Kolonnen. Die erste enthält die laufende Nummer des Versuches. In den beiden folgenden ist bei den getöteten Fröschen das Geschlecht (m, w) und der Zustand des Herzens angegeben, bei den nicht getöteten Fröschen das negative Resultat durch ein (—) angezeigt. In der vierten Kolonne ist das Froschgewicht (F.-G.) und in der fünften die Dosis in mg getrockneter Blätter angeführt. Die sechste Kolonne enthält die Dosis pro g F.-G. und zwar, falls Systole eintrat, bei der kleinsten dazu führenden Dose fett gedruckt.

1. Versuche mit der Kobertschen Tinktur.

Tabelle III und IV zeigen uns die Resultate der Untersuchung der beiden Frankfurter Tinkturen, die aus Blättern des Taunus von Apotheker Dr. Richter bereitet wurden. Die Tinktur Nr. 1 (im Juli 1913 hergestellt) zeigt Mitte Dez. 1913 bei 2 Eskulenten bei einer Dosis von 0,75 mg getr. Bl. pro Gramm F.-G. letale Wirkung, während 0,66 mg bei zwei weiteren Tieren noch nicht systolisch wirkten. Das Ergebnis der Tabelle III läßt sich in Worten ausgedrückt folgendermaßen wiedergeben: Blätter aus dem Taunus, im Juli geerntet und sofort nach Kobert mit absolutem Alkohol angesetzt, lieferten eine Tinktur, deren Wirkungsstärke nach ca. 5 Monaten sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,75 g wasserfrei gerechnete Blätter

töten 1 kg Frösche (Rana esculenta) unter systolischem Stillstand. **0,75** mg ist also hier die minimale tödliche Dosis pro Gramm Tier."

Tabelle III.

Tinktur „Kobert" aus Taunus-Bl. Nr. 1 (Juli 1913).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	30	40	**0.75**
2.	m	„	45	60	**0.75**
3.	(—)	(—)	ca. 45	30	0.66...
4.	(—)	(—)	ca. 30	20	0.66..

Tabelle IV.

Tinktur „Kobert" aus Taunus-Bl. Nr. 2 (Oktober 1913).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	40	60	1.5
2.	m	„	25	40	1.6
3.	w	„	40	30	0.75
4.	w	„	37	20	**0.54**
5.	m	Herz noch mechanisch reizbar	28	10	0.357
6.	m	Systole	40	16	**0.397**

Im Mai wiederholte Versuche.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	29	10	0.345
2.	(—)	(—)	35	13	0.375
3.	(—)	—)	20	8	0.4
4.	(—)	(—)	38	16	0.421
5.	(—)	(—)	42	22	0.524
6.	m	Systole	35	26	**0.75**
7.	(—)	(—)	33	22	0.66..
8.	m	Systole	53	39	**0.743**

Außer dem ersten erkrankten alle Tiere, erholten sich außer Nr. 6 und 8 aber.

Die Tinktur Nr. 2 (aus Oktoberblättern) wirkte, um dieselbe Zeit untersucht, wesentlich stärker. Bei 0,75 mg trat der Tod ein, aber auch noch bei 0,54 mg. Bei 0,357 trat der Tod ebenfalls noch ein, das Herz aber war mechanisch noch reizbar, während bei 0,397 mg der Frosch langsam aber systolisch starb. Diese offenbar stärkere Wirkung der schwächeren Dosis kann nicht etwa durch die verschiedene Größe der Tiere und durch ungleichmäßige Reaktionsfähigkeit erklärt werden; vielmehr dürfte die minimale tödliche Dosis mit 0,4 mg pro Gramm Tier richtig und genau getroffen sein. Wir werden weiter unten sehen, daß auch von den Hamburger Tinkturen die aus Oktoberblättern hergestellten am stärksten wirkten. Dies wird nun damit zu erklären sein, daß die Blätter im Oktober überhaupt stärker wirken, da der Wassergehalt des Laubes im Herbst ein geringerer ist, daß auf dieselbe Menge an Gewicht, also eine größere Menge an wirksamen Bestandteilen kommt als bei den wasserreicheren Blättern der Frühjahrs-

und Sommermonate. Das Ergebnis der Tabelle IV lautet also: Blätter aus dem Taunus, im Oktober geerntet und sofort nach Kobert mit absolutem Alkohol angesetzt, lieferten eine Tinktur, deren Wirkungsstärke die der Juliblätter wesentlich übertraf und sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,4 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Herzstillstand. Frisch eingefangene Maifrösche erwiesen sich einige Monate später als widerstandsfähiger; hier war die Dose 0,75 g."

In Tabelle V und VI sind die Versuchsergebnisse einer Blüten- und einer Blättertinktur nach Kobert dargestellt, die aus Stuttgart stammen. Die Blütentinktur zeigt Anfang Januar 1914 eine bedeutend schwächere Wirkung, nämlich als tötende Dosis 1,489 mg, während die Blättertinktur, ebenso wie die aus Frankfurt Nr. 1 schon bei 0,75 Systole macht. Das Ergebnis der Tabellen V und VI lautet: Blätter aus dem Schwarz-

Tabelle V.

Tinktur „Kobert" aus Blüten-Knospen (Schwarzwald).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 35	30	0.85
2.	m	Systole	35	60	1.7

Die folgenden Versuche wurden nach der Kälteperiode ausgeführt.

3.	w	Systole	47	70	**1.49**
4.	(—)	(—)	37	45	1.216
5.	(—)	(—)	25	20	0.8
6.	(—)	(—)	15	20	1.33

Tabelle VI.

Tinktur „Kobert“ aus Schwarzwald-Blättern (Juli).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	35	20	0.57
2.	m	Systole	40	30	**0.75**
3.	w	„	37	40	1.08
4.	w	„	42	50	1.19

Diese Versuche wurden alle erst nach der überstandenen Kälteperiode ausgeführt.

wald im Juli geerntet und sofort nach Kobert mit absolutem Alkohol angesetzt, lieferten eine Tinktur, deren Wirkungsstärke sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,75 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Herzstillstand.“ Blütenknospen aus dem Schwarzwald, im Juli geerntet und ebenso bereitet, lieferten eine bedeutend schwächere Tinktur, deren Wirkungswert sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „Erst 1,49 g wasserfrei gerechnete Blüten töten 1 kg Frösche unter systolischem Herzstillstand.“

Hiernach sind also die Blüten weniger wirksam als die Blätter. Dagegen sagt der japanische Forscher Hirohashi, daß die Blüten wahrscheinlich mehr an wirksamen Substanzen enthalten, als die Blätter. Die Wirkung wäre im Knospenstadium am stärksten, während sie in der Blütezeit geringer ist. Ein gradueller Unterschied zwischen roten und weißen Blüten bestehe nicht.

In den Tabellen VII—IX sind drei Tinkturen des Hamburg-Eppendorfer Krankenhauses aus Harzer

Blättern (Wernigerode), die Ende Nov. 1913 untersucht wurden, aufgeführt. Die vier Tinkturen zwischen Nr. 1 und Nr. 6 wurden nicht untersucht, da der Unterschied in der Wirksamkeit nach dem Vergleich dieser beiden Tinkturen ja nur minimal sein konnte und kein Interesse hatte. Für die Tinktur Nr. 1 ist die Grenze bei 1 mg, also höher als für die vorigen, für Nr. 6 noch etwas höher bei 1,25 mg, was durch das längere Lagern der Blätter (96 Std.) vor der Verarbeitung einfach zu erklären ist. Sehr stark wirkt auch hier wieder, wie schon

Tabelle VII.

Tinktur „Kobert" Nr. 1 aus Harzer Blättern (Juli 1913).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	38	40	**1.053**
2.	m	„	25	50	2.0
3.	(—)	(—)	ca. 40	20	0.5
4.	(—)	(—)	ca. 40	30	0.75

Tabelle VIII.

Tinktur „Kobert" Nr. 6 aus Harzer Blättern (Juli 1913).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	40	40	1.0
2.	m	Systole	28	50	1.785
3.	m	„	40	50	**1.25**
4.	w	(—)	68	60	0.882
5.	m	Systole	32	40	**1.25**

Tabelle IX.

Tinktur „Kobert" aus Harzer Blättern
(Oktober-Blätter 1913).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	27	30	1.111...
2.	w	„	60	60	1.0
3.	m	„	32	35	1.09
4.	m	„	40	35	0.875
5.	m	„	32	20	**0.625**
6.	(—)	(—)	ca. 25	10	ca. 0.4

erwähnt, die Tinktur aus Oktoberblättern, die noch bei 0,625 mg pro g F.-G. den Frosch tötet. 0,4 mg genügten dazu nicht mehr. Wir kommen also zu folgendem Ergebnis der Tabellen VII—IX: Blätter aus dem Harz, bei Wernigerode im Juli 1913 gesammelt und teils sofort, teils erst nach 96 Std. nach Kobert verarbeitet, lieferten eine Tinktur, deren Wirkungsstärke sich bei der Untersuchung im Nov. 1913, also nach 4 Monaten, durch den Zahlenwert ausdrücken ließ: 1 g wasserfrei gerechnete sofort verarbeitete Blätter töteten 1 kg Frösche unter systolischem Herzstillstand. Nach 96 Stunden Lagern erst verarbeitete Blätter wirkten dagegen merklich schwächer, indem erst 1,25 g wasserfrei gerechnete Blätter 1 kg Frosch unter systolischem Stillstand töteten. Frisch die Blätter zu verarbeiten ist also unter allen Umständen von Nutzen. Blätter von ebenda, erst im Oktober gesammelt und nach Kobert verarbeitet, lieferten eine Tinktur, deren Wirkungsstärke sich durch den Zahlenwert ausdrücken ließ: „0,625 g wasserfrei gerechnete Blätter töteten 1 kg Frösche unter systolischem

Stillstand.“ Oktobertinktur ist also viel wirksamer als Julitinktur. Danach würde es sich empfehlen, die Vorschrift des Arzneibuches, betr. die Einsammlungszeit der Digitalisblätter, in „Oktober“ umzuändern.

Sehr bemerkenswert sind die Resultate der Untersuchung der folgenden Tinkturen aus der Pharmazie Bührer (Clarens-Montreux), Tabelle X. Die Blätter wurden dort im Sommer 1912 gesammelt und sofort nach Kobert verarbeitet. Ihre minimale

Tabelle X.

Tinktur aus Clarens-Montreux von 1912, mit absolutem Alkohol nach Kobert hergestellt. Versuche von Nov. 1913.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	30	30	**1.0**
2.	w	„	38	45	1.18
3.	(—)	(—)	ca. 30	20	0.66...

Die folgenden Versuche wurden nach der überstandenen Kälteperiode ausgeführt.

4.	(—)	(—)	35	30	0.857
5.	(—)	(—)	55	40	0.727..
6.	(—)	(—)	60	50	0.833

Im Mai 1914 wiederholte Versuche ergaben ein etwas anderes Ergebnis. Die Dosis war jetzt auf **1,25 mg** gestiegen.

tödliche Dosis pro Gramm F.-G. dürfte im Nov. 1913, d. h. nach mehr als 1¾ Jahr, noch mit 1,0 mg pro F.-G. recht genau be-

stimmt sein. Kobert hatte bei der Untersuchung im Herbst 1912 **0,75 g** trocken gerechnete Blätter pro kg Frosch als Durchschnitt von 10 Versuchen an Fröschen verschiedener Größe und verschiedenen Geschlechtes gefunden. Die Haltbarkeit der nach Kobert hergestellten Tinktur muß also als eine gute bezeichnet werden.

2. Versuche mit der offizinellen Tinktur.

Wir kommen nun zur Prüfung von Mustern der offizinellen Tinktur. In Tabelle IX präsentiert sich uns das Ergebnis der Untersuchung der offizinellen Tinktur aus Stuttgart von 1912, vorgenommen Anfang Dezember 1913. Sie wirkt erst bei 2,16 mg pro g F.-G. Nach der Ansicht der Gegner der Tinktur nach Kobert muß sie nun doch zu Anfang stärker gewesen sein als diese, die noch jetzt, allerdings von Juli 1913 stammend, im Januar 1914 untersucht, als minimale tödliche Dosis 0,75 mg ergab. Nehmen wir an, daß sie zu Anfang eben so stark gewesen ist, so ergibt sich auf jeden Fall ein sehr erhebliches Nachlassen

Tabelle XI.

Offizinelle Tinktur aus Schwarzwald-Blättern von 1912.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 40	4	0.1
2.	(—)	(—)	ca. 40	4	0.1
3.	(—)	(—)	ca. 40	40	1.0
4.	(—)	(—)	ca. 40	70	1.75
5.	m	Systole	37	80	**2.16**
6.	m	„	45	100	2.22

in der Wirksamkeit. Das eindeutige Ergebnis der Tabelle XI lautet also: Blätter aus dem Schwarzwald vom Sommer 1912, lieferten im Nov. 1912 eine offizinelle Tinktur, deren Wirkungsstärke nach ca. 1 Jahr sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „Erst 2,16 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

Aus Tabelle XII ergibt sich für eine Tinktur aus der Greif-Apotheke zu Rostock, die nach der Angabe des Apothekers eine eingestellte, also eine Tinctura Digitalis titrata war, über deren Alter allerdings nichts Genaues

Tabelle XII.

Offizinelle Tinktur aus der „Greif-"Apotheke (titrierte).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	30	40	1.33..
2.	m	„	40	50	**1.25**
3.	(—)	(—)	ca. 30	30	ca. 1.0
4.	m	Systole	22	30	1.3636..
5.	(—)	(—)	45	40	0.88..
6.	(—)	(—)	60	50	0.83...

zu erfahren war, Mitte Dez. 1913 der gute Wert von 1,25 mg pro g F.-G. Das Ergebnis der Tabelle XII lautet also: „Die offizinelle Tinctura Digitalis titrata aus der Greif-Apotheke hat eine Wirkungsstärke, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „1,25 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

Einen geringeren Wert zeigt eine Tinktur aus der Hirsch-Apotheke zu Rostock, aus dem vorigen Jahre

stammend. Ende Dez. 1913 ergab sie den Wert von 1,75 mg pro g F.-G. Das Ergebnis der Tabelle XIII lautet: Die Wirkungsstärke einer offizinellen Tinktur aus der Hirsch-

Tabelle XIII.

Offizinelle Tinktur aus der „Hirsch"-Apotheke.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g. F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 40	40	1.0
2.	(—)	(—)	ca. 40	50	1.25
3.	(—)	(—)	ca. 40	60	1.5
4.	m	Systole	40	70	**1.75**

Apotheke läßt sich durch den Zahlenwert ausdrücken: „Erst 1,75 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

Es folgen nun noch drei Tinkturen aus der Rats-Apotheke. Eine ältere nicht mehr im Handel abgegebene vom Jahre 1912, eine aus Blättern der Firma Kathe frisch hergestellte (am 29. 11. 13) und eine, die die Apotheke sich als besonders zuverlässig von der Firma Brunnengräber hatte kommen lassen.

Bei der älteren Tinktur — Tabelle XIV — finden wir als Minimaldose 2,5 mg! Also eine noch höhere als bei der Stuttgarter Tinktur! Das Ergebnis der Tabelle XIV lautet: „Der Wirkungswert der offizinellen Tinktur vom Jahre 1912 aus der Rats-Apotheke läßt sich durch den Zahlenwert ausdrücken: „Erst 2,5 g wasserfrei gerechnete Blätter töten Anfang 1914 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

Tabelle XIV.

Offizinelle Tinktur aus der Rats-Apotheke (Ältere Tinktur).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg. pro g F.-G.
1.	m	(—)	25	30	1.2
2.	(—)	(—)	ca. 40	30	0.75
3.	(—)	(—)	ca. 30	20	0.66..
4.	(—)	(—)	ca. 35	40	1.14
5.	(—)	(—)	ca. 40	60	1.5
6.	(—)	(—)	ca. 45	80	1.77..
7.	(—)	(—)	ca. 45	100	2.22..
8.	m	Systole	22	80	3,636..
9.	m	„	40	100	**2.5**
10.	(—)	(—)	ca. 50	100	2.0
11.	m	Systole	30	100	3.33..

Tabelle XV.

Offizinelle Tinktur der Rats-Apotheke aus Kathe-Blättern (vom 29. XI. 1913).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 45	30	0.66..
2.	(—)	krank	ca. 30	20	0.66..
3.	(—)	(—)	ca. 30	20	0.66..
4.	(—)	(—)	ca. 40	30	0.75
5.	(—)	(—)	ca. 45	40	0.88..
6.	m	Systole	42	60	**1.43**
7.	m	„	32	80	2.5
8.	(—)	(—)	ca. 40	50	1.25

Im Mai 1914 wiederholte Versuche.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	krank		55	80	1.45
2.	(—)	(—)	50	75	1.5
3.	(—)	(—)	30	35	1.66..
4.	m	Systole	35	70	**2.0**

Die Tinktur vom 29. 11. 13 (Tabelle XV) wirkt, sofort untersucht, wesentlich stärker, als die von 1912, wenn sie auch schwächer ist, als die aus der Greif-Apotheke. Sie hat den Wert 1,43 mg pro g F.-G. Das Ergebnis der Tabelle XV lautet: Eine offizinelle von Dr. Schalhorn aus Blättern der Firma Kathe in Halle für uns angesetzte Tinktur vom 29. 11. 13 ergab bei der sofortigen Untersuchung eine Wirkungsstärke, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „1,43 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand.“ Sechs Monat später genügten erst 2,0 g zur Erzielung dieses Stillstandes.

Zum Schluß folgt — Tabelle XVI — die als titriert von der Firma Brunnengräber in Rostock im Herbst 1913 durch Dr. Schalhorn bezogene Tinktur mit dem sehr hohen Wert von 3,0 mg. Der Wert ist insofern nicht ganz genau, da die nächste niedrigere geprüfte Dosis 2,66 mg betrug, doch ist er jedenfalls ganz nahe bei 3,0 zu suchen. Das unerwartete Ergebnis der Tabelle XVI lautet also: Eine offizinelle Tinktur, welche als titriert aus Blättern des laufenden Jahres von Brunnengräber durch die Rats-Apotheke bezogen war, hatte eine Wirkungsstärke, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „Erst 3,0 g

Tabelle XVI.

Offizinelle Tinktur der Rats-Apotheke, bezogen von Brunnengräber als titriert.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 40	25	0.625
2.	(—)	(—)	ca. 45	50	1.11...
3.	(—)	(—)	ca. 45	60	1.33..
4.	(—)	(—)	ca. 40	80	2.0
5.	(—)	(—)	ca. 30	80	2.66..
6.	(—)	(—)	ca. 40	100	2.5
7.	m	Systole	30	100	3.33..
8.	m	„	30	90	**3.0**
		Im Mai wiederholte Versuche.			
1.	(—)	(—)	45	180	3.33..
2.	(—)	(—)	30	100	3.33..
3.	(—)	(—)	30	130	4.33..

wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand. Sechs Monat später reichten selbst 4,3 g Blätter dazu noch nicht hin.

Stellen wir nun die Tinkturen, mit ihren minimalen tödlichen Dosen berechnet auf kg Froschgewicht, geordnet nach der Wirksamkeit, zusammen, so hätten wir bei den Tinkturen nach „Kobert“:

1. Tkt. aus Taunus-Bl. Nr. 2 (Okt.-Bl.) . . 0,40 g getr. Bl.
2. „ „ Harzer Bl. (Oktober-Bl.) . . 0,62 g „ „
3. „ „ Taunus-Bl. Nr. 1 (Juli-Bl.) . 0,75 g „ „
4. „ „ Schwarzwald-Bl. (Juli-Bl.) . 0,75 g „ „
5. „ „ Clarens-Montreux (v. 1912) . 1,0 g „ „
6. „ „ Harzer Bl. Nr. 1 (Juli-Bl.) . 1,05 g „ „
7. „ „ Harzer Bl. Nr. 6 (Juli-Bl.) . 1,25 g „ „

8. „ „ Schwarzwald-Blüten . . 1,49 g „ „

und bei den offizinellen Tinkturen:

1. Tkt. aus der „Greif-Apotheke (titrierte) 1,25 g getr. Bl.
2. „ „ „ Rats-Apoth. (v. 29. XI. 13) 1,43 g „ „
3. „ „ „ „Hirsch"-Apotheke . . . 1,75 g „ „
4. „ „ Schwarzwaldblättern (v. 1912) 2,16 g „ „
5. „ „ der Rats-Apotheke (v. 1912) . 2,50 g „ „
6. „ „ Brunnengräb. Apoth. (titrierte) 3,00 g „ „

Hieraus ergibt sich, daß von den Blättertinkturen, die mit absolutem Alkohol hergestellt wurden, die schwächste gerade so stark wirkte, wie die stärkste offizinelle Tinktur und eine ganz frisch hergestellte offizinelle Tinktur, die also seit der Herstellung nicht schlecht werden konnte, wirkte schwächer als die eben genannte Tinktur „Kobert", die im Juli hergestellt war, also doch ca. 4 Mon. schon gelagert hatte, und auch schwächer als die Tinktur aus Clarens, die schon über 1½ Jahr alt war.

Hier sei nochmals besonders betont, daß bei den sämtlichen Tinkturen nicht nur der Tod, sondern auch die spezifische Herzwirkung — Stillstand in Systole — eintrat, wie jedesmal durch die Sektion konstatiert werden konnte.

Wir beantworten also unsere am Eingang gestellten zwei Fragen folgendermaßen:

1. Die Tinkturen, nach Kobert hergestellt, wirken, abgesehen davon, daß infolge der Anwendung von frischen Blättern bei der Bereitung von Anfang an das Verhältnis von 1:5 zwischen ihnen und der offizinellen Tinktur in der Konzentration besteht, auf keinen Fall schwächer als die offizinelle Tinktur.

Denn sie zeigten alle eine viel größere Wirksamkeit als alle untersuchten offizinellen Tinkturen — auch die frisch hergestellte; und selbst, wenn wir in Betracht ziehen, daß die übrigen offizinellen Tinkturen aller Wahrscheinlichkeit nach durch längeres Lagern viel verloren hatten, können wir kaum annehmen, daß sie frisch stärker gewesen

sein sollten als die Tinkturen „Kobert“, von denen doch wenigstens die eine aus Clarens auch schon über 1½ Jahr alt war und sehr stark gewirkt hatte und noch heute ziemlich stark wirkt, und die andern hatten doch auch zum Teil fast ½ Jahr gelagert.

Irgendwelche für Herzkranke nützliche spezifisch wirkende Substanzen scheinen in der Tinktur nach „Kobert“ nicht zu fehlen, da regelmäßig, genau wie bei allen anderen Präparaten, die spezifische Wirkung — der systolische Herzstillstand — eintrat.

Und 2. Die Tinkturen nach Kobert besitzen eine größere, wenn auch nicht unbegrenzte Haltbarkeit, was die starke Wirkung noch nach mehreren Monaten Lagern zeigt, was aber besonders durch die Tinktur aus Clarens, die über 1½ Jahr alt ist, bewiesen sein dürfte. Soviel steht fest, daß die Tinktur nach „Kobert“, was die Herzwirkung am Frosch anlangt, auf keinen Fall als niederwertiger anzusehen ist, als die offizinellen Tinkturen. Wie weit diese Versuche für den Menschen gültig sind, ist eine andere Frage, doch kann kaum bezweifelt werden, daß auch auf das Menschenherz und das Gefäßsystem des Menschen die Kobertsche Tinktur stärker einwirken wird, als die offizinelle Tinktur. Der in der Kobertschen enthaltene Alkohol kann durch Einnehmen unter viel Flüssigkeit verdünnt werden, wofern man ihn nicht bei der Verordnung in der Apotheke durch Verdunsten auf den fünften Teil reduzieren lassen will.

Alle Versuche waren schon im Winter 1913/14 abgeschlossen. Aber zur weiteren Orientierung über die Haltbarkeit der Tinkturen wurden dann im Mai 1914 noch einige neue Versuche angestellt. Es ist ja die Zeit vom November bis Mai zu kurz, um ein sehr starkes Nachlassen in der Wirkung erwarten zu können; immerhin machte sich ein solches Nachlassen bemerkbar, aber stärker bei der offizinellen als bei der Kobertschen Tinktur.

Leider störte die um diese Zeit vorhandene, auf besserer Ernährung beruhende größere Widerstandsfähigkeit der Tiere z. T. die Klarheit der Versuche. Bei Dosen, denen die Tiere sonst erlegen waren, erkrankten sie zwar auch schwer — es trat zeitweiliger Herzstillstand ein —, sie erholten sich aber wieder. Immerhin kann man doch einiges aus dem Vergleich der beiden Tinkturarten bei den Sommer-Versuchen entnehmen.

1. Bei der offizinellen Tinktur aus titrierten Blättern (Tab. XIV) ist ein deutliches Nachlassen zu erkennen. Während im Winter die Dosis 3,33 genügte, trat jetzt bei 4,33 mg noch gar keine Wirkung ein.

2. Bei der offizinellen Tinktur aus der Rats-Apotheke vom 29. 11. 13 trat bei 2,0 mg noch gar keine Wirkung ein, während früher 1,43 mg die tödliche Dosis war. Auch hier können wir ein Nachlassen annehmen.

3. Anders bei den Kobertschen Tinkturen. Bei der Tinktur aus Clarens erkrankten die Frösche nach der Injektion von 1,0—1,2 mg ausnahmslos sehr schwer, einige erholten sich aber im Laufe von 2 Stunden wieder, andere nicht. Ja noch im Juli 1914 konnte Prof. Kobert an einer größeren Zahl frischer Frösche feststellen, daß für die meisten 1,25 mg pro g F.-G. letal wirkte. Ich halte mich nach den ganzen Beobachtungen für berechtigt, dies scheinbare Nachlassen zum größten Teil der größeren Widerstandsfähigkeit der Tiere zuzuschreiben. Denn hier wirkte das Gift prompt, nur die größere Widerstandskraft befähigte die Tiere, die schweren Störungen von seiten des Herzens z. T. zu überwinden, denen sie im Winter ausnahmslos erlegen waren. Bei den offizinellen trat bei diesen Dosen gar keine Wirkung ein.

4. Dasselbe gilt von der Frankfurter Tinktur Nr. 2. Nur ein Frosch, der weniger als die tödliche Dosis bekam, reagierte nicht. Die anderen reagierten alle in typischer Weise. Allerdings erholten sich mehrere wieder. Die mit 0,74 und 0,75 mg pro g F.-G. starben.

Ein bedeutendes Nachlassen in der Wirkung scheint mir nach dem Gesagten bei den Kobertschen Tinkturen nicht festgestellt zu sein. Die Resultate stimmen mit dem oben Gesagten überein, wenn man bedenkt, daß die Tinktur aus Clarens innerhalb 1½ Jahren nur von 0,75 auf 1,0 mg gesunken ist. Da ja die Tinkturen alljährlich neu dargestellt werden müssen, haben wir mit längeren Zeiträumen als ein Jahr überhaupt nicht zu rechnen.

3. Versuche mit Digifolin.

Ich habe S. 25 über dieses Präparat geredet und verweise auf das dort Gesagte. Da uns die Firma freundlichst

Tabelle XVII.

Digifolin „Ciba". Versuche an Eskulenten.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
		Tabletten in NaCl-Lösung gelöst.			
1.	(—)	(—)	30	10	0.33..
2.	(—)	(—)	37	20	0.54
3.	(—)	(—)	45	40	0.88..
4.	(—)	(—)	60	60	1.0
5.	m	Systole	35	75	**2.143**
6.	(—)	(—)	60	100	1.66..
7.	w	Systole	30	100	3.33..
8.	m	„	35	80	2.28
9.	(—)	(—)	40	75	1.875
		Ampullen-Inhalt.			
1.	(—)	(—)	30	50	1.66..
2.	(—)	(—)	45	75	1.66..
3.	(—)	(—)	45	100	2.22
4.	(—)	(—)	40	75	1.875
5.	m	Systole	35	100	2.857
6.	m	„	40	100	**2.5**

sowohl Tabletten als Ampullen desselben zur Verfügung gestellt hatte, habe ich auch damit einige Versuche angestellt, über die Tabelle XVII Auskunft gibt. Der Inhalt dieser Tabelle läßt sich in die Worte zusammenfassen, daß weder die Tabletten noch die Ampullen stärker wirken, als eine ordentliche offizinelle Tinktur, geschweige denn eine nach Kobert hergestellte. Pro Kilo Frosch sind von beiden über zwei Gramm, berechnet auf trockene Blätter, erforderlich.

4. Versuche mit dem Infus.

Ich berichte kurz über die verschiedenen aus den oben genannten Blättersorten hergestellten Infuse.

1. Das Infus aus Schwarzwaldblättern vom Sommer 1913, über das Tabelle XVIII orientiert, wirkte gut. Die minimale tödliche Dosis pro g F. G. betrug 0,95 mg. Das Ergebnis der Tabelle lautet: Das Infus aus Schwarzwaldblättern vom Sommer 1913 hat eine Wirkung,

Tabelle XVIII.

Infus aus Schwarzwald-Blättern.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 40	10	0.25
2.	(—)	(—)	ca. 40	30	0.75
3.	m	Systole	42	40	**0.95**
4.	(—)	(—)	ca. 40	60	1.5
5.	w	Systole	45	80	1.77..
6.	krank		ca. 40	45	1.125
7.	m	Systole	25	60	2.4
8.	m	„	38	60	1.579
9.	m	„	50	75	1.5

die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,95 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

2. Ebensogut wirkt das Infus aus Oktober-Blättern des Taunus (Tabelle XIX). Hier lag die minimale tödliche Dosis bei 0,96 mg. Das Ergebnis der Tabelle lautet: Das Infus aus Blättern des Taunus vom Oktober

Tabelle XIX.

Infus aus Taunus-Blättern.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 40	40	1.0
2.	m	Systole	40	60	1.5
3.	m	„	40	40	1.0
4.	w	„	52	50	**0.96**
5.	w	„	60	60	1.0
6.	m	„	40	30	0.75

Die Frösche 5—6 wurden während der Kälteperiode untersucht; darum lasse ich die Dose 0,75 unberücksichtigt.

1913 hat eine Wirkungsstärke, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,96 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

3. Etwas schwächer wirkte das Infus aus wohl älteren titrierten Blättern von Caesar u. Loretz (V. = 5); hier war 1,33 mg pro g F.-G. nötig. Das Ergebnis von Tabelle XX lautet: Das Infus aus titrierten Blättern von Caesar u. Loretz hat eine Wirkung, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „1,33 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

Tabelle XX.

Infus aus Fol. Digit. titrata von Caesar u. Loretz (Halle).

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	(—)	(—)	ca. 40	40	1.0
2.	(—)	(—)	ca. 40	60	1.5
3.	m	Systole	37.5	75	2.0
4.	w	„	42	90	2.14
5.	m	„	40	80	2.0
6.	m	„	45	60	**1.33..**
7.	m	„	15	30	2.0
8.	m	„	22	40	1.818..
9.	m	„	25	50	2.0
10.	m	„	33	60	1.818..
11.	m	„	40	70	1.75

4. Das Infus aus Blättern des Harzes vom August 1913 wirkte, wie Tabelle XXI zeigt, schon bei 0,81 mg pro g F.-G. Das Ergebnis der Tabelle lautet

Tabelle XXI.

Infus aus Harzer Blättern.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	20	40	2.0
2.	w	„	25	60	2.4
3.	w	„	30	30	1.0
4.	m	„	37	40	1.08
5.	m	„	37	30	**0.81..**
6.	(—)	(—)	ca. 27	15	0.55..

daher: Das Infus aus Harzer Blättern vom August 1913 hat eine Wirkung, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,81 g wasserfrei gerechneter Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand."

5. Das Infus aus im Herbst gesammelten und für unser Institut im Vacuum getrockneten Blättern der Firma Brunnengräber (Universitäts-Apotheke Rostock) vom Jahre 1911 wirkte schon bei 0,75 mg pro g F.-G., und das Ergebnis von Tabelle XXII lautet daher: Das Infus aus im Vacuum für Prof. Kobert getrockneten Herbst-

Tabelle XXII.

Infus aus Vacuum-Blätterpulver der Universitäts-Apotheke von 1911.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	m	Systole	40	60	1.5
2.	w	„	50	40	0.8
3.	m	„	20	20	1.0
4.	m	„	40	30	**0.75**
5.	(—)	(—)	ca. 45	40	0.88
6.	(—)	Systole	ca. 20	15	**0.75**

blättern der Universitäts-Apotheke Rostock vom Jahre 1911 hat eine Wirkungsstärke, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „0,75 g wasserfrei gerechnete Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Stillstand." Diese Blätter haben sich also recht lange wirksam gehalten.

6. Dagegen hatten pulverisierte ältere Blätter aus derselben Apotheke von ca. 1890 natürlich in der

Wirkung nachgelassen. Siehe Tab. XXIII. Hier war die kleinste wirksame Dosis 2,5—2,7 mg pro g F.-G. Dieses Blätterpulver scheint aber auch infolge häufigen Öffnens des Glases nicht absolut trocken aufbewahrt gewesen zu sein. Es war nämlich zu Klumpen geballt. Das Ergebnis von Tabelle XIII lautet: Das Infus aus dem Blätter-

Tabelle XXIII.

Infus aus Blätterpulver der Universitäts-Apotheke von ca. 1890.

Versuchs-Nr.	Geschlecht	Herzbefund	F.-G.	Dosis	
				in mg getr. Bl.	in mg pro g F.-G.
1.	w	Systole	55	150	**2.73**
2.	m	„	30	100	3.33...
3.	(—)	(—)	ca. 50	80	1.6
4.	(—)	(—)	ca. 40	60	1.5
5.	(—)	(—)	ca. 30	40	1.33..
6.	(—)	(—)	ca. 30	30	1.0
7.	m	Systole	42	100	2.38
8.	(—)	(—)	ca. 45	100	2.22
9.	(—)	Systole	ca. 40	100	**2.5**

pulver von ca. 1890 aus der hiesigen Universitäts-Apotheke hat jetzt nur noch eine Wirkung, die sich durch den Zahlenwert ausdrücken läßt: „2,5—2,7 g wasserfrei gerechneter Blätter töten 1 kg Frösche unter systolischem Herzstillstand.“ Immerhin ist für 14 Jahr alte Blätter diese Wirkung noch gar nicht schlecht.

VII. Ergebnisse.

1. Wir ersehen aus vorstehender Arbeit, daß das Infus aus Digitalisblättern, die erstens nicht alt, zweitens rasch getrocknet und drittens gut konserviert sind, eine

kräftige Wirkung entfaltet, der jedoch auch die der daraus bereiteten Tinktur nicht nachsteht. Es scheint sogar, als wenn die Wirksamkeit der Tinktur (vergl. die vielen Werte unter und nahe bei 1,0 mg getrockneter Bl. pro g F.-G.) um ein geringes stärker ist als die der Infuse.

2. Entgegen den Angaben des Arzneibuches erwies es sich als besser, die Blätter erst im Spätherbst zu sammeln; diese wirkten nämlich ausnahmslos stärker als die Juliblätter. Es ist daher allen Apothekern anzuraten, sich in diesem Jahre noch Herbstblätter zu verschaffen.

3. Vacuumtrocknung der Blätter sofort nach dem Sammeln ist der beste Schutz gegen Einbuße am wirksamen Komplex.

4. Von einem sehr erheblichen Nachlassen in der Wirksamkeit bei zweckmäßig getrockneten und aufbewahrten Blättern kann innerhalb von 1—2 Jahren nach diesen Resultaten kaum die Rede sein, da doch gerade das Infus von Blätterpulver aus dem Jahre 1911 bei meinen Versuchen eine sehr gute Wirkung hatte.

5. Von dem Infus aus einem sehr alten Blätterpulver von ca. 1890, das scheinbar auch unter etwas Feuchtigkeit zu leiden gehabt hatte, konnte man kaum mehr verlangen, als den Wert von 2,7 mg getr. Bl. pro g F.-G., der immer noch besser ist als der einer offizinellen Tinktur einer hiesigen Apotheke.

6. Dieses Vorkommen von Tinkturen mit sehr geringem Wirkungswert kann wohl nicht auf unrichtiges Verfahren bei der Herstellung der Tinktur in der Apotheke bezogen werden, sondern liegt darin begründet, daß ohne Schuld des Apothekers die wirksamen Stoffe der Digitalisblätter häufig schon beim Trocknen fermentativen Prozessen unterliegen, die ihren Wirkungs-

wert herabsetzen. Dadurch ist es gekommen, daß die meisten Aerzte pharmazeutische Spezialitäten der Tinktur vorziehen.

7. Diese Spezialitäten, welche statt der Digitalis-Blätter und ihrer Tinktur jetzt so viel empfohlen werden, sind aber allesamt viel teurer als eine mit absolutem Alkohol aus frisch gepflückten Herbstblättern nach Kobert hergestellte Tinktur, die sich jede Apotheke selbst machen kann. Ferner sind alle diese Präparate keineswegs haltbarer als obige Tinktur. Soweit die Spezialitäten also nicht mit Datum der Herstellung versehen und frisch sind, sind sie weniger zuverlässig als die Kobertsche Tinktur. Die Dosierung der Kobertschen Tinktur ist, da sie 5mal weniger Blattsubstanz enthält als die offizinelle Tinktur, 5mal größer als bei jener. Diese kleine Unbequemlichkeit kommt ja aber nur in Betracht, falls man große Mengen auf einmal nehmen läßt; sie ermöglicht aber eine 5mal genauere Dosierung. Benutzt man dabei die Vigintatropfflasche und läßt statt einmal täglich die Dose auf 4mal verteilen, so kann man gut wirksame, sehr genau abgemessene Quantitäten den Patienten zuführen. Dem Einnehmen unter eine verdünnende Flüssigkeit steht nichts im Wege, denn es schwächt die Wirkung nicht ab.

VIII. Literaturverzeichnis.

E. M. Houghton, Journ. of American Medical Association Jone 7—10, 1898. Er führt für die biol. Wertbestimmung der Digitalispräparate die 12-Stunden-Methode ein. Vgl. Pharm. Post **42**, 1910, S. 1069.

Jaquet, Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1898. Er schlägt eine physiol. Wertbestimmung der Digitalispräparate vor.

C. Bührer, über die Grenzen der Wirksamkeit einiger toxischer Fluidextrakte. Ebenda 1900 Nr. 20 und Dissertation Basel 1900.

L. W. Famulener and A. B. Lyons, Relative Strength of the varions preparations of Digitalis and kindred drugs as shown by experiments on frogs. Scientific Section of the American Pharmaceutical Association Sept. 1902 und Proceedings of the Americ. Pharm. Assoc. 1902, S. 415. Für Rana pipiens wird die kleinste letale Dose auf 0,7 mg trockene Blätter pro g F. G. berechnet, wofern an Tieren von 40 g gearbeitet wird.

Ziegenbein, Archiv der Pharmazie Bd. **240**, 1902, S. 454; vgl. Apoth.-Ztg. 1903, S. 280.

Siebert, Wertbestimmung von Digitalis und Strophanthus durch Prüfung am Froschherz. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 35, S. 813. Siebert und Ziegenbein sind die Vorläufer von Focke. Das Infus aus Pulver wirkt doppelt so stark als das aus grob zerkleinerten Blättern.

Wolf, Über die physiol. Dosierung von Digitalispräparaten. Ther. der Gegenwart 1903, Aug., S. 381. W. empfiehlt auf Grund von Versuchen von Kobert im Vacuum getrocknete Digitalis-Blätter.

C. Focke, Arch. d. Pharm. Bd. **241**, 1903, S. 128 u. 678. Einführung der Fockeschen Methode. Blätter vom Ende Juni bis Ende August des ersten und zweiten Jahres werden empfohlen.

Derselbe, Über die Änderung der Arzneibuch-Vorschrift für Digitalisblätter. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen (3. Folge) Bd. **32**, 1907, H. 1.

Derselbe, Der jetzige Stand der physiol. Digitalisprüfung, ihr Wert für die Praxis und für die Forschung. Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. **7**, 1909.

Derselbe, Die kurzzeitige Injektionsmethode der physiologischen Digitalis- u. Strophanthusprüfung. Archiv der Pharmazie Bd. **248**, 1910, S. 345.

Derselbe, Betrachtungen der neueren in- und ausländischen Arbeiten über Digitalisprüfung. Ebenda Bd. **248**, 1910, S. 365.

Derselbe, Zur Digitalisprüfung am Froschherzen, insbesondere zur wechselnden Widerstandsfähigkeit der Temporarien gegen Digitalis. Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. **9**, 1911.

Derselbe, Die hohe Bedeutung der Folia Digitalis titrata und ihre Vergleichung mit andern Digitalispräparaten. Therapie der Gegenwart Mai-Juni 1912, S. 201 u. 245.

Derselbe, ebenda, August. Neuere Arbeiten aus dem französischen Sprachgebiete zur phys. Digitalisprüfung. Was bedeuten die neuen Befunde von Gottlieb und Ogawa über die Digitoxinresorption für die ärztliche Praxis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **110**, 1913, S. 173.

Derselbe, Die Weiterentwicklung der physiol. Digitalisprüfung. Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. **14**, 1913, S. 302. Das Trocknen der Blätter braucht nicht im Vacuum zu geschehen. Absoluter Alkohol nimmt aus den Blättern weniger von den wirksamen Bestandteilen auf als verdünnter oder als Wasser.

Barger and Shaw, British Pharmaceutical Conference 1904; ref. in Pharmaz. Ztg. 1904, S. 705. Die physiol. Prüfung ist der einzige zuverlässige Weg zur Wertbestimmung der Digitalistinktur.

H. Kiliani, Über Digitoxin und Digalen. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 18. Das Digalen dürfte nichts anderes sein als ein hochprozentiges Digitalein.

Walther Straub, Die Elementarwirkung der Digitaliskörper Sitz.-Ber. der Physik.-Mediz. Gesellsch. zu Würzburg, Jg. 1908, Sep.-Abdr. Diese prinzipiell sehr wichtige Arbeit kommt zu dem Ergebnis, daß sich unter Einwirkung unserer Substanzen das Herz nicht stärker, sondern in kürzerer Zeit zusammenzieht.

S. Lutzkaja, Archives internat. de Pharmacod. et de Thér. **18**, 1908, S. 77. Enthält schwere Bedenken gegen Fockes Methode.

E. D. Reed and Ch. E. Vanderkleed, American Journal of Pharmacy 1908, S. 110. Nicht Frösche, sondern Meerschweinchen sind zur Wertbestimmung von Mitteln der Digitalingruppe zu benutzen.

E. W. Edmunds and Worth Hale, Bull. Nr. 48 of the Hygien.

Labor. U. S. Public. Health and Marine Hospital Service. Washington 1909.

W. Martin, Pharmac. Journal (4 ser.) **29**, 1909, S. 149.

Mc. Evan u. Forrester, Internat. Kongreß für angew. Chemie, London 1909.

W. Hale, Factors relating to the Standardization of Digitalis. Proceed. of the Americ. Pharmac. Assoc. 1909.

O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wertes der getrockneten Digitalisblätter. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **62**, 1910, S. 305.

A. Joanin, Les poudres de digitale du commerce et leur conservation. Bull. des sciences pharm. **17**, 1910, déc. Vergleichende Versuche über den Wert von Vogesenblättern.

Jos. H. Pratt, On the importance of determining the potency of digitalis preparations. Boston med. and surgical Journ. 1910, August 18, S. 279. Er prüfte die 30-Minuten-Methode von Gottlieb und Fraenkel und empfiehlt diese.

James Burman jun., Einige Bemerkungen über die physiologische Titration der Digitalisblätter und -präparate. Schweizer Wochenschrift f. Chemie u. Pharm. 1910, S. 410. Er injiziert bei Fröschen in die Schenkelvene.

Derselbe, Bull. de la Soc. chim. de France (4) **7**, S. 973. Es sind in den Digitalisblättern drei Digitoxine zu unterscheiden, nämlich das kristallinische von Merck (nur 1 : 100 000 in Wasser löslich), das amorphe Pseudodigitoxin des Dialysates und das Cloettasche des Digalens. Die beiden letzten sind besser wasserlöslich. Sie wirken auch verschieden.

R. Hatcher and Brodie, Americ. Journ. of Pharmacy 1910, S. 362. Sie prüften die Herzgifte vergleichend mittels intravenöser Einspritzung an Katzen unter Feststellung der kleinsten letalen Dose.

Eckler, ebenda 1911, Okt. Er verwirft diese Methode.

W. Hale, The Physiological Standardization of Drugs. Americ. Journ. of Pharmacy 1911.

Derselbe, Digitalis Standardization and the variability of crude and of medical preparations. Hygienic Laboratory Bulletin Nr. 74. Washington 1911. An Rana pipiens wurden nach der Einstundenmethode zahlreiche sorgfältige Versuche angestellt.

R. Kobert, Über die pharmakologische Bedeutung und die biologische Wertbestimmung der Sarsaparillen und ihren verwandten Drogen (auch der Digitalis). Berichte der Deutsch. Pharmaz. Ges. Jg. **22**, 1912, S. 239.

Derselbe, Über die wirksamen Bestandteile und die Verordnungsweise der Digitalis. Münch. med. Wchschr. 1912, Nr. 34.

S. Hirohashi, Über die Bereitung des Infusum Digitalis und dessen Wirkung. Yakugakuzasshi 1912, Nov. Nach einem Referat der Apoth.-Ztg. 1913, S. 9. Das beste Extraktionsmittel der Digitalisblätter ist absol. Alkohol. Die Blüten enthalten von den wirksamen Bestandteilen wahrscheinlich mehr als die Blätter.

C. Hartung, Zur Frage der Wertbestimmung von Digitalispräparaten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 69, 1912. Vergleich zwischen Digifolin und Strophanthin; 30-Minuten-Methode am unverletzten Frosch empfohlen.

Edm. Weiß, Über den physiol. Wirkungswert einiger Digitalispräparate. Beilage zu Nr. 22 des Österreich. Sanitätswesens vom 30. Mai 1912.

Derselbe, Über physiologische Wertungsmethoden von Digitalispräparaten. Pharmaz. Post 1912 Nr. 41—42 und 1913 Nr. 78. Weiß empfiehlt als zuverlässigste Anwendungsform ein frisch bereitetes Infus. Bei Vergleichung der binnen einer Stunde gerade letalen Dose für Eskulenten und Temporarien fand er, daß die für Eskulenten nötige 2—10mal größer ist als die für Temporarien. Für Eskulenten ist die Einstundenmethode eben unbrauchbar. Pro g F. G. der Temporarien fand er als letale Dose berechnet auf trockene Blätter und angewandt in Form der Tinktur 0,33—0,90 mg Folia; letzterer Wert gilt für die in Österreich offizinelle Tinktur, ersterer für eine aus titrierten Blättern hergestellte. Das Digalen wirkte 8mal schwächer, als es der Aufschrift nach hätte wirken sollen.

T. A. Mitten u. W. F. Backer, Pharmaz. Post vom 26. Okt. 1912. Die Blätter des ersten Jahres sind ebenso wirksam als die des zweiten Lebensjahres. Diese Blätter stammten von Gartenexemplaren der Digitalis purpurea var. gloxineafolia. Sie wurden sofort nach dem Pflücken bei langsam auf 100° steigender Temperatur getrocknet. Die pro g F. G. nötigen Dosen waren 0,3 bis 0,5 mg Folia.

H. Zilgien, Recherches expérimentales sur la valeur toxique comparée des diverses poudres de digitale. Revue Méd. de l'Est **44**, 1912, S. 641. Z. verglich im Herbst 1911 verschiedene Blättersorten des Handels, die dem Sommer desselben Jahres entstammten; die meisten wirkten nur außerordentlich schwach.

Maria u. P. Niculescu, Über die physiol. Bewertung der Herzmittel. Ztschr. f. exp. Path. Bd. **11**, 1912, S. 276. Die Brauchbarkeit der Prüfungsmethode nach Focke wird anerkannt, wofern es sich darum handelt, verschiedene Präparate zu vergleichen; aber auch Blutdruckversuche sind wünschenswert. Bei inner-

licher Darreichung am Menschen kommt als schwer berechenbar nur der unzersetzt resorbierte Bruchteil in Betracht.

Robert A. Hatcher and Cary Eggleston, The emetic action of the digitalis bodies. Journ. of Pharmacology and exp. Therapeutics 4, 1912, Nr. 2, Non., S. 113. Die brechenerregende Nebenwirkung nach innerlicher Darreichung der Digitalis und ihrer Ersatzmittel beruht auf zentraler Reizung durch die eigentlichen Substanzen der Digitalingruppe. Damit widerlegen unsere Autoren die Annahme, daß die begleitenden Saponinsubstanzen durch lokale Reizung der ersten Wege die Übelkeit und das Erbrechen auslösen.

Alex. Goodall, The potency and keeping properties of some galenicals as determined by physiological test. Pharmaceut. Journ. and Pharmacist 1912, Aug. 3, S. 130. G. erklärt für Tinkturen es als normal, wenn auf trockene Blätter berechnet pro g F. G. 1,1 mg nötig sind, um in 4 Stunden unter Systole zu töten. Von 23 dem Handel entnommenen Proben entsprachen 12 dieser Forderung.

G. Skarp and F. W. Branson, Activity of digitalis leaves, stability and standardisation of tinctures. Ebenda 1912, Aug. 3, S. 131. Beim Vergleich von Tinkturen, die mit Hilfe von 60 %igem und von 90 %igem Alkohol aus trockenen Blättern hergestellt worden waren, ergab sich, daß die aus 60 %igem ihre Wirkungsstärke besser bewahrten als die aus 90 %igem. Weiter lieferten Blätter des Spätherbst auch noch tadellose Tinkturen.

F. Kraft, Archiv der Pharmazie Bd. **250**, 1912, S. 118. Eine zwar von Kiliani angegriffene, aber unter allen Umständen hochwichtige Arbeit. Das sogen. Rohdigitoxin besteht nach der von Kiliani bestrittenen Auffassung Fockes nur etwa zu 20 Prozent aus wasserunlöslichem Reindigitoxin; der viermal größere Rest besteht aus einem wasserlöslichen Stoff, den Kr. Gitalin nennt. Dieses Gitalin geht leicht teils in ein Hydrat, teils in ein Anhydrid über, deren Löslichkeit sehr gering ist.

H. Kiliani, Über Digitoxin und Gitalin. Ebenda Bd. **251**, 1913, S. 562. Viele wichtige chemische Einzelheiten. Uns hier geht an, daß auch nach K. zwei Digitoxine, eins mit und eins ohne Kristallwasser, existieren. Wir haben oben (S. 67) sogar drei zu erwähnen gehabt.

S. Fränkel u. P. Kirschbaum, Adigan, ein neues Digitalispräparat. Wiener klin. Wchschr. 1913 Nr. 16. Das Adigan soll ein mit Hilfe der Cholesterinmethode von Digitonin und andern Saponinen befreites Digitalisextrakt sein. Es soll durch diese Befreiung nichts an Wirksamkeit eingebüßt, jedoch seine giftigen Nebenwirkungen verloren haben.

A. Windaus u. A. Schneckenburger, Chem. Berichte 46, 1913, S. 2628. Im Handelsdigitonin der Firma Merck fand sich ein zweites und zwar kristallinisches Glykosid, das Gitonin. Auch dieses ist ein Saponin, welches nach Kobert sehr erhebliche Wirkung hat. Seine Wasserlöslichkeit ist minimal.

Axel Jermstad, Über die physiol. Wertbestimmung der Digitalis. Ark. for Pharmaci og Chemi 1913 Nr. 2. Der Digitoxingehalt steht in gar keinem Verhältnis zur Stärke der phys. Wirkung der Digitalisblätter. Von Froschherzversuchen kann man nicht auf den Menschen schließen.

Bardet, Société de Thérap. Sitzung vom Juni 1913. Der Wert, der Digitalisblätter beruht nicht etwa nur auf einer Substanz sondern mindestens auf dreien. Die ganz frische Verwendung der Pflanze ist die Hauptsache, sowie die Lahmlegung der Enzyme, falls man die Präparate nicht sofort verwenden kann.

Chevalier, Journ. de Pharm. et de Chemie **8**, 1913, S. 228. Den Worten Bardets fügt Chev. an, daß der Wert der frischen Pflanze viel viel größer ist, als der aller daraus bis jetzt dargestellten reinen Substanzen.

R. Ruitinga, Pharmac. Journ. 18. Okt. 1913, S. 571. Die Wirkung der Digitalisblätter ist eine komplexe, d. h. außer der Wirkung auf das Herz kommen noch andere wichtige hinzu. Ich möchte unter diesen namentlich die zuerst von Kobert 1884 einwandfrei bewiesene auf die isolierten Gefäße betonen.

G. Martinesco, Arch. internation. de pharmacod. et de Thér. **23**, 1913, S. 157. Er empfiehlt von den Digitalispräparaten besonders das Extrakt, da es wirksam, leicht löslich und sterilisierbar sei.

A. Lehnert u. Osw. Loeb, Physiol. Wertbestimmung einiger Digitalispräparate. Ther. Monatschr. 1914, S. 164. Der Wirkungswert der Folia Digit. titrata von Caesar u. Loretz ist ein konstanter und beträgt für 0,1 g Substanz 5 Gottliebsche Einheiten. Die Herzen von Fröschen von 30 g werden innerhalb 30 Minuten von dieser Einheit gerade noch zum systolischen Stillstand gebracht. Pro 1 g Temporaria beträgt dies 0,66 mg. Digalen wirkte sehr minderwertig. Die zur intravenösen Injektion bestimmten Golazschen Dialysate ergaben nur 16—40 % des Wirkungswertes, den sie haben sollten.

Louis Kolipinski, Interstate med. Journ.; ref. in Pharmac. Journ. and Pharmacist [4] **38**, 7 Febr. 1914, Nr. 2625, S. 165. Der wirksame Komplex frischer Digitalisblätter ist ein ätherlösliches saures Harz, Digitalissäure, aus der sich erst sekundär die einzelnen bekannten wirksamen Stoffe abspalten.

Stephenson, Pharmac. Journ. and Pharmacist [4] **38**, 1914, S. 165. St. bestätigt die Angaben von Kolipinski. Er empfiehlt das digitalissaure Natrium zu ärztlicher Verwendung.

Gordon Sharp, ebenda, S. 360. Der ätherische Auszug der Blätter, welcher die harzige Digitalissäure enthalten müßte, wirkte gar nicht; die von in Äther löslichen Bestandteilen befreiten Blätter entfalteten volle Wirkungsstärke.

Rapp, Sitz.-Ber. der Münch. Pharmaz. Ges. vom 26. II. 1914; Zeitschr. f. angew. Chem. Jg. **27**, 1914, S. 256. Die Halesche Prüfungsmethode gibt viel übereinstimmendere Resultate als die Fockesche. Solange die Digitalisblätter feucht sind, geht ihr Wirkungswert dauernd zurück. Erhitzen in der Autoklave bei 105° vernichtet binnen 10 Minuten die diesen Rückgang bedingenden Enzyme. Eine Tinktur aus Blattstielen und Blattnerven wirkt ebenso stark als eine aus Blattfläche.

Jos. Jakobi, Ther. der Gegenwart 1914, S. 111. Empfehlung des Adigan.

G. Stroomann, .Studien über die Gefäßwirkung der Digitaliskörper. Zeitschr. f. die ges. exp. Med. Bd. **2**, 1914, S. 278. Das Digitonin besitzt eine sehr starke gefäßverengende Wirkung. Eine solche ist bisher gerade als charakteristisch für Digitoxin, Digitalin und deren Ersatzmittel angesehen worden. Das Digitonin schließt sich also in dieser Beziehung den Substanzen der Digitalingruppe an; andererseits ist es nach Kobert auch ein echtes Saponin. Es bildet also wie das Helleborein eine Brücke zwischen beiden Gruppen von Stoffen. Es ist zu vermuten, daß dies für die andern Digitalissaponine auch gilt.

C. C. Haskell, Seasonal variations in the resistance of guinea pigs to poisoning by ouabain and by liquid preparations of digitalis. Americ. Journ. of Pharmacy **86**, Jan. 1914, Nr. 1, S. 7. Meerschweinchen von 250 g sind das ganze Jahr hindurch gleich empfindlich gegen die Gifte unserer Gruppe. Sie sind daher zur physiol. Prüfung von Digitalispräparaten sehr geeignet.

Will. A. Pearson, The physiol. standardization of the heart tonics. Ebenda **86**, Febr. 1914, Nr. 2, S. 61. Übersicht.

Roland Schmiedel, Die biol. Prüfung der Arzneimittel. Südd. Apoth.-Ztg. vom 10. Juli 1914. Gute Übersicht.